

**Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin
in der Prophylaxe der Mukositis nach
allogener Stammzelltransplantation
mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Dr. phil. Volker Schmidt
geboren am 26. Juli 1972 in Meersburg a. B.

Gutachter:

1. PD Dr. med. Sebastian Scholl, Jena
2. PD Dr. med. Alexander Pfeil, Jena
3. Prof. Dr. med. Nadezda Basara, Flensburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05. November 2019

Inhaltsverzeichnis:

1 Abkürzungsverzeichnis	4
2 Zusammenfassung	6
3 Einleitung	8
3.1 Orale Mukositis – Pathophysiologie, Klassifikation und Prävention	10
3.2 Palifermin - rekombinanter Keratinozytenwachstumsfaktor 1 (KGF-1)	16
4 Ziele der Arbeit	20
5 Methodik	21
5.1 Studiendesign	21
5.2 Konditionierung, Transplantation und GvHD-Prophylaxe	22
5.3 Applikation von Palifermin und supportive Therapie	23
5.4 Messung des primären und der sekundären Endpunkte	24
5.5 Statistik	25
6 Ergebnisse	27
6.1 Patienten, Studienablauf und Follow-up	27
6.2 Wirksamkeit	30
6.2 Sicherheit	33
7 Diskussion	38
7.1 Mukositis	38
7.2 Graft-versus-Host Erkrankung	43
7.3 Sicherheit	46
7.4 Kritik und Einschränkungen	50
8 Schlussfolgerungen	52
9 Literatur und Quellenverzeichnis	54
10 Anhang	67
10.1 Danksagung	67
10.2 Tabellenverzeichnis	68
10.3 Abbildungsverzeichnis	68
10.4 Lebenslauf	69
10.5 Ehrenwörtliche Erklärung	70

1 Abkürzungsverzeichnis

AE	-	adverse event (unerwünschte Arzneimittelwirkung)
ALL	-	akute lymphatische Leukämie
AML	-	akute myeloische Leukämie
ARDS	-	acute respiratory distress syndrome, Schocklunge
ATG	-	Antithymozytenglobulin
BAX	-	BCL-2 ähnliches Protein (intrazelluläres Signalprotein)
BCL-2	-	B-Cell Lymphoma 2 (intrazelluläres Signalprotein)
BEAM	-	Konditionierungstherapie mit BCNU/Etoposid/Cytarabin/ Melphalan
CMPN	-	chronische myeloproliferative Neoplasie
CONSORT	-	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSA	-	Ciclosporin A (Immunsuppressivum)
ECOG	-	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	-	European Medicines Agency
FDA	-	United States Food and Drug Administration
FGF-7	-	Fibroblasten Wachstumsfaktor Familie 7
FGFR2-IIIb	-	Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptor 2 – Splicingvariante IIIb
G-CSF	-	Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor
GM-CSF	-	Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor
GMIHO	-	Gesellschaft für medizinische Innovation / Hämatologie und Onkologie mbH
GvHD	-	Graft-versus-Host Disease, Spender-gegen-Empfänger Reaktion
GvL	-	Graft-versus-Leukemia, Spender-gegen-Leukämie
Gy	-	Gray
ICH-GCP	-	International Conference on Harmonisation of Requirements for Registration of pharmaceuticals for human use – guideline for Good Clinical Practice
IL-1	-	Interleukin 1 (proinflammatorisch)
IL-4	-	Interleukin 4 (antiinflammatorisch)
IL-6	-	Interleukin 6 (proinflammatorisch)
IL-11	-	Interleukin 11 (antiinflammatorisch)
IL-13	-	Interleukin 13 (antiinflammatorisch)

ISOO	-	International Society of Oral Oncology
KGF-1	-	Keratinocytenwachstumsfaktor 1
MAPK	-	Mitogen-aktivierte Protein Kinase
MASCC	-	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MDS	-	myelodysplastisches Syndrom
MTX	-	Methotrexat
NCI-CTCAE	-	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NF- κ B	-	Nuklear Faktor Kappa-B
n.s.	-	nicht signifikant
OS	-	overall survival, Gesamtüberleben
OSHO	-	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
ROS	-	reaktive oxygen species (freie Radikale)
p53	-	Tumorsuppressorgen p53
PAK4	-	p21 aktivierte Proteinkinase 4 (intrazelluläres Signalprotein)
SAE	-	Severe adverse event (schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung)
SD	-	Standardabweichung
SIRS	-	schweres inflammatorisches Response Syndrom
TGF- β	-	transformierender Wachstumsfaktor beta
TMA	-	Transplantations-assoziierte Mikroangiopathie
TNF- α	-	Tumornekrosefaktor alpha
TRM	-	Therapy related mortality, therapiebedingte Mortalität
u.a.	-	unter anderem
VOD	-	Veno-occlusive disease, Venenverschlusskrankheit der Leber
WiSP	-	Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH
s.u.	-	siehe unten
TBI	-	Total Body Irradiation, Ganzkörperbestrahlung

2 Zusammenfassung

Nach myeloablativer Konditionierung und nachfolgender hämatopoetischer Stammzelltransplantation wird das Auftreten einer ulzerierenden Entzündung der Mundschleimhaut (orale Mukositis) von der weit überwiegenden Mehrheit der Patienten als die häufigste und schwerste Nebenwirkung ihrer Therapie beschrieben. Schweregrad und Dauer der Mukositis korrelieren direkt mit dem Verbrauch an Opiaten, der Dauer einer parenteralen Ernährung, der Häufigkeit systemischer Infektionen sowie der stationären Behandlungsdauer und wirken sich negativ auf Prognose und Frühmortalität nach Transplantation aus. Bislang beschränkte sich die Therapie der Mukositis weitgehend auf eine rein symptomatische Beschwerdelinderung. Mit Palifermin, einer rekombinanten Form des humanen Keratinozytenwachstumsfaktor 1, besteht erstmalig die Möglichkeit für eine kausal wirksame Prophylaxe. Widersprüchliche Studienergebnisse und eine insgesamt spärliche Datenlage führten bislang nicht zu einer allgemeinen Leitlinienempfehlung für den Einsatz von Palifermin im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation, während eine entsprechende Empfehlung für die autologe Transplantation nach myeloablativer Radiochemotherapie vorliegt.

Die vorliegende prospektive, randomisierte und multizentrische Studie untersucht erstmalig die Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin für die allogene Stammzelltransplantation mit einer einheitlichen myeloablativen Konditionierung (Ganzkörperbestrahlung 12 Gy, Cyclophosphamid 120 mg/kg). Transplantiert wurden ausschließlich periphere Blutstammzellen mit einem HLA-match $\geq 8/10$ (HLA A, B, C, DQ, DR). Die einheitliche GvHD-Prophylaxe bestand aus CSA und niedrigdosiertem MTX. Eine nach Zentren stratifizierte Randomisierung wurde im Verhältnis von 2:1 zwischen einer zusätzlichen Gabe von Palifermin (Studien-arm) oder einer ausschließlich supportiven Therapie gemäß des lokalen Standards (Kontroll-arm) durchgeführt. Palifermin wurde als intravenöse Bolusgabe von jeweils 60 µg/kg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor Konditionierungsbeginn und an den Tagen 0, +2 und +4 nach Transplantation appliziert. Alle statistischen Auswertungen erfolgten als Intent-to-Treat Analyse. Für die Untersuchung des primären Endpunktes (Inzidenz der oralen Mukositis WHO Grad 3 und 4) fand der Cochran-Mantel-Haenszel Test Verwendung (1-seitiges alpha, $p < 0,05$). Die Testung der sekundären Endpunkte erfolgte mit Hilfe des Fisher Exakt Testes (nominale Daten) bzw. des Wilcoxon Testes (kontinuierliche Daten).

Insgesamt konnten 60 Patienten (Alter 20-59 Jahre, 34 männlich) für die Studie rekrutiert und vollständig ausgewertet werden (40 Palifermin / 20 Kontrolle). Alle Patienten im Palifermin-arm erhielten mindestens 4 Gaben des Studienmedikamentes und bei 92,5 % konnte die

vollständige Dosis von 6 Gaben verabreicht werden. Die Gabe von Palifermin wurde grundsätzlich gut vertragen und bereits nach den ersten 3 Gaben zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten eine deutliche Proliferation der Mundschleimhaut mit Ausbildung einer weißlichen Epitheloberschicht. Diese Veränderungen wurden überwiegend als mild bis moderat eingestuft und waren bis zum Tag +30 nach Transplantation vollständig reversibel. Sicherheitsbedenken gegen die Gabe von Palifermin ergaben sich nicht.

Unter Palifermin ging die Inzidenz der Mukositis Grad WHO 3 und 4 von 75 % im Kontrollarm auf 62,5 % zurück, erreichte mit $p=0,11$ jedoch nicht das gesetzte Signifikanz-niveau. Der positive Trend wird jedoch unterstützt von einem gleichgerichteten Rückgang in der Dauer der Mukositis von durchschnittlich 1,6 Tagen (WHO Grad 4) bzw. 3,2 Tagen (WHO Grad 3 und 4). Ebenso zeigte sich eine Abnahme der opiathaltigen Schmerztherapie um im Mittel 3,9 Tage und der totalen parenteralen Ernährung um 1,1 Tage. Diese Veränderungen waren im Einzelnen jeweils ebenfalls nicht signifikant.

Demgegenüber konnte für Palifermin ein signifikanter Vorteil im Auftreten einer frühen akuten GvHD im Schweregrad 2 und größer von 12,5 % vs. 35 % ($p<0,05$) und in der Therapiebedingten Mortalität bis zum Tag +100 mit keinem Todesfall im Paliferminarm vs. 3 Todesfällen (15%) im Kontrollarm ($p<0,05$) festgestellt werden. Ursächlich hierfür ist am Ehesten ein verbesserter intestinaler Schleimhautschutz unter Palifermin und das signifikant seltenere Auftreten von schweren bakteriellen Septikämien mit assoziierter Organdysfunktion. Einem dokumentierten Fall für Palifermin stehen 6 Fälle einer schweren Sepsis mit Organdysfunktion im Kontrollarm gegenüber ($p<0,01$).

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Studie mit 60 eingeschlossenen Patienten für eine verlässliche Auswertung des primären Endpunktes nicht die erwartete statistische Aussagekraft (power) besaß. Ebenso wurde erst in der Auswertung nach Rekrutierungsende deutlich, dass die Verwendung der WHO-Klassifikation zu Fehlbeurteilungen des Schweregrades der Mukositis führen kann, da sie nicht in der Lage ist den durch die Schleimhautproliferation unter Palifermin veränderten Charakter der Mukositis angemessen abzubilden. Ferner ergaben sich Schwierigkeiten bezüglich einer möglichen Interaktion von Palifermin mit der Immunsuppression sowie für die optimalen Applikationszeitpunkte.

Die vorliegenden Ergebnisse ermutigen zu weiteren Studien mit Palifermin, um die Prophylaxe der Mukositis und die klinischen Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation weiter zu verbessern. Kommende Untersuchungen sollten insbesondere die Interaktionen mit der Immunsuppression sowie optimierte und an die jeweiligen Konditionierungsprotokolle angepasste Dosierungsschemata adressieren.

3 Einleitung

Für Patienten mit akuten Leukämien oder schweren hämatologischen Systemerkrankungen ist die Transplantation allogener Blutstammzellen ein etabliertes Therapieverfahren (Kröger und Zander 2008, Dohner et al. 2017, Stelljes et al. 2014). Nicht selten bietet die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation dabei den einzig kurativen Therapieansatz mit Aussicht auf Heilung oder zumindest langfristige Erkrankungskontrolle (Muller und Muller-Tidow 2015, Gokbuget et al. 2012). Der therapeutische Vorteil der allogenen Transplantation im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie lässt sich auf eine immunologische Kontrolle eines möglichen Erkrankungsrezidives zurückführen. Diese auch als Spender-gegen-Leukämie Effekt (Graft-versus-Leukemia, GvL) bekannt gewordene Reaktion beruht ganz wesentlich auf einem immunologischen Effekt der transplantierten Spenderzellen gegenüber Resten der hämatologischen Systemerkrankung, welche sich aus dem alten blutbildenden System des Empfängers ableiten (Horowitz et al. 1990, Sullivan et al. 1989).

Während intensitätsreduzierte Konditionierungsprotokolle vor allogener Transplantation ganz wesentlich auf die Wirksamkeit des Graft-versus-Leukemia Effektes setzen, zielt die myeloablative Konditionierung vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf eine Kombination aus immunologischer Erkrankungskontrolle und maximaler Eradikation des malignen Zellklones durch eine hochdosierte Chemo- und/oder Strahlentherapie (Gratwohl und Carreras 2012, Kröger und Zander 2008). Dabei bietet eine *klassische* Konditionierung unter Einschluss einer myeloablativen Ganzkörperbestrahlung vor allem für Patienten mit akuten Leukämien einen klaren Vorteil hinsichtlich des erkrankungsfreien Überlebens (Socie et al. 2001, Granados et al. 2000). Aufgrund ihrer erheblichen Toxizität bleibt der Einsatz der myeloablativen Konditionierung angesichts hoher Raten an schweren Nebenwirkungen limitiert (Blaise et al. 2007). Ebenso wurden historische Studien, welche auf eine weitere Intensitätsskalation der Konditionierung setzten, wegen eines sprunghaften Anstiegs der therapiebedingten Mortalität rasch wieder verlassen (Gratwohl und Carreras 2012).

In einer Befragung unter Patienten nach erfolgter hämatopoetischer Stammzelltransplantation berichtete die überwiegende Mehrzahl der Patienten von einer schweren Entzündung der Mundschleimhaut (orale Mukositis) und der mit ihr verbundenen Einschränkungen als die mit Abstand häufigste Nebenwirkung ihrer Therapie (Bellm et al. 2000). Objektiv liegt die Inzidenz einer schweren Mukositis in Abhängigkeit von der gewählten Konditionierungs-therapie zwischen 40 und 80 Prozent (Woo et al. 1993, McGuire et al. 1993, Wardley et al. 2000, Salvador 2005). Für einzelne, hochintensive Konditionierungsregime wird sogar eine

Häufigkeit von über 90 % berichtet (Filicko et al. 2003, Spielberger et al. 2004). Dabei muss die Ganzkörperbestrahlung als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren Mukositis angesehen werden (Bearman et al. 1988, Robien et al. 2004).

Über die von den Patienten geschilderten Beschwerden hinaus (Bellm et al. 2000), macht das Auftreten einer schweren oralen Mukositis im klinischen Alltag häufig den Einsatz einer intravenösen, meistens opiathaltigen Schmerztherapie sowie einer parenteralen Ernährung notwendig und führt zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes (Sonis et al. 2004, Stone et al. 2007, Rubenstein et al. 2004, Elting et al. 2003, Bolwell et al. 2002). Darüber hinaus führt eine ulzerative Mukositis zu einem Verlust der wichtigen Barrierefunktion der Schleimhaut und nachfolgend zu einem deutlich erhöhtem Risiko für den Übertritt von Krankheitserregern in die Blutbahn und zu systemischen Infektionen (Rapoport et al. 1999, Ruescher et al. 1998, Peterson und Cariello 2004). Neben den ökonomischen Kosten für den pflegerischen und medizinischen Mehraufwand (Sonis et al. 2001, Elting et al. 2003) verdichten sich aber auch die Beweise dafür, dass das Auftreten einer schweren Mukositis nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit einer Verschlechterung der Prognose und einer Zunahme der therapiebedingten Mortalität einhergeht (Rapoport et al. 1999, Bearman et al. 1988, Vera-Llonch et al. 2007, Fanning et al. 2006).

Mit Palifermin (Kepivance®, Swedish Orphan Biovitrum), einer rekombinanten Form des humanen Keratinozytenwachstumsfaktors 1 (KGF-1), steht ein Medikament zur Verfügung, welches in vorklinischen Modellen (Finch et al. 2013) sowie klinischen Studien (Vadhan-Raj et al. 2013) gute Wirksamkeit in der Prophylaxe der durch Chemo- und/oder Strahlentherapie verursachten Mukositis gezeigt hat. Palifermin wurde im Dezember 2014 von der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zur Prophylaxe der Mukositis für hämatologische Patienten mit myelotoxischer Therapie und Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zugelassen (FDA 2004). Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und einer schwachen Datenlage gibt es aktuelle keine richtungsweisende Leitlinienempfehlung zum Einsatz von Palifermin für die allogene Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung (Keefe et al. 2007, Raber-Durlacher et al. 2013). Für den europäischen Raum liegt für Palifermin seitens der *European Medicines Agency* (EMA) derzeit keine Zulassung vor (EMA 2010).

Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin in der Prophylaxe der oralen Mukositis nach allogener Stammzelltransplantation mit einer myeloablativen Ganzkörperbestrahlung.

3.1 Orale Mukositis – Pathophysiologie, Klassifikation und Prävention

Der Begriff der Mukositis wurde in den 80er Jahren eingeführt und beschreibt nach Definition eine Entzündungsreaktion der Schleimhaut der Mundhöhle (orale Mukositis) sowie des weiteren Verdauungstraktes (gastrointestinale Mukositis) (Chaveli-Lopez und Bagan-Sebastian 2016, Peterson et al. 2011). Eine orale Mukositis tritt typischer Weise binnen 2 Wochen nach Chemo- und/oder Strahlentherapie auf und gilt für Patienten mit allogener Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung als unmittelbare Nebenwirkung der Therapie (Gabriel et al. 2003, Radtke und Kolesar 2005, Vera-Llonch et al. 2007). Neben Schwellung, Überwärmung und Schmerz müssen von den klassischen Entzündungszeichen die Rötung und die Funktionseinschränkung besonders hervorgehoben werden.

Typischerweise tritt eine *Rötung* häufig als Frühsymptom einer Mukositis auf und kann über erosive Veränderungen bis hin zur Ausbildung von flächigen Ulzerationen mit vollständigem Verlust der Schleimhautintegrität führen (Sonis 2004). Nach myeloablativer Konditionierung wird eine ulzerative Mukositis bei über 60 Prozent der Patienten beobachtet (Wardley et al. 2000, Bolwell et al. 2002, Vera-Llonch et al. 2007), bisweilen auch von über 90 Prozent (Filicko et al. 2003, Spielberger et al. 2004). Die mit den Ulzera einhergehenden Funktionseinschränkungen sind von Bedeutung, weil sie einerseits eine wichtige Rolle für die Schweregradeinteilung der Mukositis spielen und andererseits die unmittelbaren Beschwerden der Patienten widerspiegeln. So berichten Patienten neben Schmerzen, Schwellung, vermehrtem Speichelfluss oder Geschmacksveränderungen vor allem von Schluckbeschwerden für feste und/oder flüssige Kost bis hin zur vollständigen Unfähigkeit für eine orale Zufuhr und darüber hinaus auch von einem Verlust der eigenen Sprechfähigkeit (Bellm et al. 2000).

Für die Diagnostik und Schweregradbeurteilung einer oralen Mukositis liegen zahlreiche Klassifikationssysteme vor (Quinn et al. 2008). Unter diesen hat die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit die mit Abstand weiteste Verbreitung gefunden (Stone et al. 2007, Sonis et al. 2004). Die WHO-Klassifikation unterscheidet 5 Schweregrade und kombiniert eine objektive Beurteilung der Schleimhautoberfläche mit subjektiv geschilderten Funktionseinschränkungen (WHO 1979):

- Grad 0 - unauffällige Mundschleimhaut
- Grad 1 - Rötung und Schmerzhaftigkeit
- Grad 2 - Rötung und flache Ulzera, Aufnahme von fester Nahrung möglich
- Grad 3 - tiefe Ulzera mit extensiver Rötung, keine feste Nahrung möglich
- Grad 4 - extensive Ulzera, gar keine orale Aufnahme möglich

Auch die Einteilung des *National Cancer Institutes* für therapiebedingte Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) übernimmt die WHO-Klassifikation und ergänzt als Grad 5 den Tod des Patienten durch die therapiebedingte Toxizität (Sonis et al. 2004). Daneben existieren detaillierte Einteilungen wie beispielsweise die überarbeitete *Oral Mucositis Assesment Scale* (OMAS), welche auf einem Punktesystem beruht und acht definierte Regionen des Mundraumes jeweils nach Erythemen oder Ulzerationen beurteilt (Sonis et al. 1999, Bolwell et al. 2002). Ergänzend kann das Auftreten von Blutungen, Schwellungen oder vermehrten Speichelfluss erfasst werden. Solche Skalen überzeugen durch ihre hohe Präzision, konnten sich aufgrund ihres gesteigerten Untersuchungsaufwandes jedoch nicht im klinischen Alltag durchsetzen.

Ältere pathophysiologische Überlegungen zur Entstehung einer Mukositis beschränkten ihren Blick ausschließlich auf Vorgänge innerhalb der Schleimhaut selbst (Lockhart und Sonis 1981, Dodd 2004). Im Mittelpunkt stand die Idee eines linearen Prozesses, welcher von den stark teilungsaktiven Stammzellen der epithelialen Basalzellschicht der Schleimhaut seinen Ausgang nimmt. Demnach führt die Strahlen- und/oder Chemotherapie toxisitätsbedingt zu einem Absterben wesentlicher Anteile der aktuellen Stammzellgeneration im Sinne eines klonalen Untergangs. Aufgrund der ausgesetzten Regenerationskapazität der Schleimhaut entwickelt sich nachfolgend eine Schleimhautatrophie, welche schließlich in der Ausbildung von Ulzera mündet. In einem alternativen Modell wurde die Entstehung der Mukositis als Folge der therapiebedingten Leukopenie interpretiert (Chaveli-Lopez und Bagan-Sebastian 2016). Wesentliche Aspekte einer Mukositis blieben jedoch durch die Modelle unerklärt (Sonis et al. 2004).

Die aktuellen Modelle zur Pathophysiologie der Mukositis beschränkten ihren Blick nicht mehr auf rein epitheliale Abläufe, sondern beschreiben ein komplexes Wechselspiel von Akteuren innerhalb und außerhalb der eigentlichen Schleimhaut. Ein detailliertes Modell wurde von Stephen T. Sonis vorgelegt, welches aus didaktischen Gründen den Ablauf einer Mukositis in fünf Phasen untergliedert (Sonis 2004, Sonis 2007):

- Auslösephase (**Initiation**): Ausgehend von einer intakten Schleimhaut führt eine Strahlen-/Chemotherapie zu Schäden in der DNA sowie nicht-DNA-bezogenen Zellschäden und zur Entstehung freier Radikale (reactive oxygen species, ROS). Die Schäden betreffen neben den Stammzellen der epithelialen Basalzellsicht auch Zellen der Submukosa, insbesondere das Endothel der Kapillargefäße und Fibroblasten des Bindegewebes. Dabei tragen vor allem Schäden im Bereich der Basalmembran und der Submukosa zur späteren Entstehung einer schweren Mukositis bei.

- Frühe Schadensreaktion (**Primary damage response**): Durch die Schäden kommt es zu einer komplexen Aktivierung mehrerer Signaltransduktionswege, von denen der Weg über den Nuklear Faktor Kappa-B (NF- κ B) besondere Beachtung verdient. Die Ausschüttung von NF- κ B stimuliert die Transkription von über 200 Genen mit sowohl anti-apoptotischer als auch mit pro-apoptotischer Aktivität. Darüber hinaus verändert NF- κ B die Regulation von wichtigen Zell-Adhäsions-Molekülen mit schweren Folgen für die Schleimhaut-integrität. Weiterhin erfolgt eine vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) oder Interleukin 1 und 6 (IL-1, IL-6), welche in ihrer frühen Ausschüttungsphase u. a. den Untergang von Zellen in der Mukosa und der Submukosa beschleunigen. Ergänzend kommt es aus geschädigten Fibroblasten zu einer vermehrten Sekretion von Metalloproteinasen. Diese werden für einen Abbau von subepithelialen Matrixproteinen und eine Zerstörung der aus Kollagen bestehenden Basalmembran verantwortlich gemacht.
- Signalverstärkung (**Signal amplification**): Vor allem den genannten Zytokinen wird die Rolle eines Selbstverstärkungsmechanismus zugeschrieben. Im Sinne einer positiven Feedback-Schleife stimuliert die von NF- κ B ausgelöste Ausschüttung von TNF- α und IL-1 ihrerseits die weitere Aktivierung des NF- κ B Signalweges sowie weiterer MAP-Kinasen. Hinzu kommt eine Mediatorfunktion für das Anlocken von Entzündungszellen (Granulozyten/Makrophagen), welche im Zuge ihrer Aktivierung weitere Zytokine freisetzen. TNF- α und IL-1 besitzen darüber hinaus aktivierenden Einfluss auf die oben beschriebenen Metalloproteinasen und den Sphingomyelin/Ceramide-Stoffwechselweg, dem ebenfalls eine die Mukositis verstärkende Wirkung zugeschrieben wird. Interessanterweise bleibt das klinische Bild bis in diese Phase der Signalverstärkung abgesehen von einem Erythem und gegebenenfalls moderaten Schwellung weitgehend unauffällig.
- Ulzera (**Ulceration**): Mit dem Auftreten von Ulzerationen wandelt sich das klinische Bild grundlegend. Der Verlust der Schleimhautintegrität verursacht äußert schmerzhaftes Läsionen und ermöglicht das Eindringen von ortsständigen Mikroorganismen der Mundhöhle in die Wunde. Dabei bewirkt vor allem das Eindringen von Zellwandbestandteilen kolonienbildender Bakterien eine fulminante Aktivierung von mononukleären Zellen mit Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine. Diese befeuern die oben beschriebene Signalverstärkung, verstärken die weitere Aktivierung pro-apoptotischer Signalwege, rekrutieren weitere Entzündungszellen und produzieren weitere gewebeschädigende Enzyme.

- Heilung (**Healing**): Eine Beendigung der auslösenden Strahlen-/Chemotherapie vorausgesetzt, stellt sich die Mukositis in den meisten Fällen als selbstlimitierender Prozess dar. Mit engen Parallelen zur Wundheilung anderer Läsionen greifen die oben beschriebenen Signalwege auch modulierend in den Heilungsprozess der Mukositis ein. Signale aus der extrazellulären Matrix der Submukosa sowie aus den zellulären Bestandteilen des Bindegewebes regulieren die Migration sowie das Einwachsen von Epithelzellen aus der Umgebung und kontrollieren deren Proliferation und Differenzierung (vgl. Abbildung 1).

Mit Hinblick auf die allogene Stammzelltransplantation muss ausdrücklich angemerkt werden, dass die geschilderten Pathomechanismen nicht auf den Mundraum beschränkt bleiben. Zwar bildet die orale Mukositis ein wertvolles Modell, da sie durch einfache Inspektion der Mundhöhle im klinischen Alltag leicht beurteilbar ist, doch setzt sich die Schleimhautentzündung in aller Regel auch auf die tiefer gelegenen Bereiche des Magen-Darm-Traktes fort (Al-Dasooqi et al. 2013, Rubenstein et al. 2004). Die tägliche Auseinandersetzung des Immunsystems mit den darmeigenen Keimen, dem Mikrobiom, macht den Magen-Darm-Trakt zu einem immunologisch hochaktiven Organ. Dabei wird der gastrointestinalen Mukositis die Rolle eines Schlüsselspielers für die Entstehung einer akuten Unverträglichkeitsreaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD) zugeschrieben, da der Verlust der Schleimhautintegrität und die massive Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen auch eine Vermehrung von alloreaktiven T-Lymphozyten vorantreiben kann (Hill et al. 1997, Krenger et al. 1997, Hill und Ferrara 2000).

Für das Auftreten einer ulzerativen Mukositis nach erfolgter Strahlen-/Chemotherapie existierte lange Zeit keine kausal wirksame Therapie (Chaveli-Lopez und Bagan-Sebastian 2016, Panjwani 2013). Stattdessen beschränkte sich die Therapie bislang weitgehend auf eine reine Symptomkontrolle. Zum Einsatz kamen befeuchtende oder filmbildende Mundspülungen, topische Lokalanästhetika oder systemisch wirksame Analgetika, eine Kältetherapie sowie bei fehlender Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme die parenterale Substitutionstherapie (Blijlevens und Sonis 2007, Rubenstein et al. 2004, Lalla et al. 2008). Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten Jahren intensive Bemühungen vor allem zur Prävention der Mukositis unternommen (Peterson et al. 2015). Unabhängig vom Einsatz zielgerichteter Medikamente in Erprobung, liegen für Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation Leitlinienempfehlungen zu allgemeinen Präventionsmaßnahmen vor (Filicko et al. 2003, Peterson et al. 2011, Keefe et al. 2007):

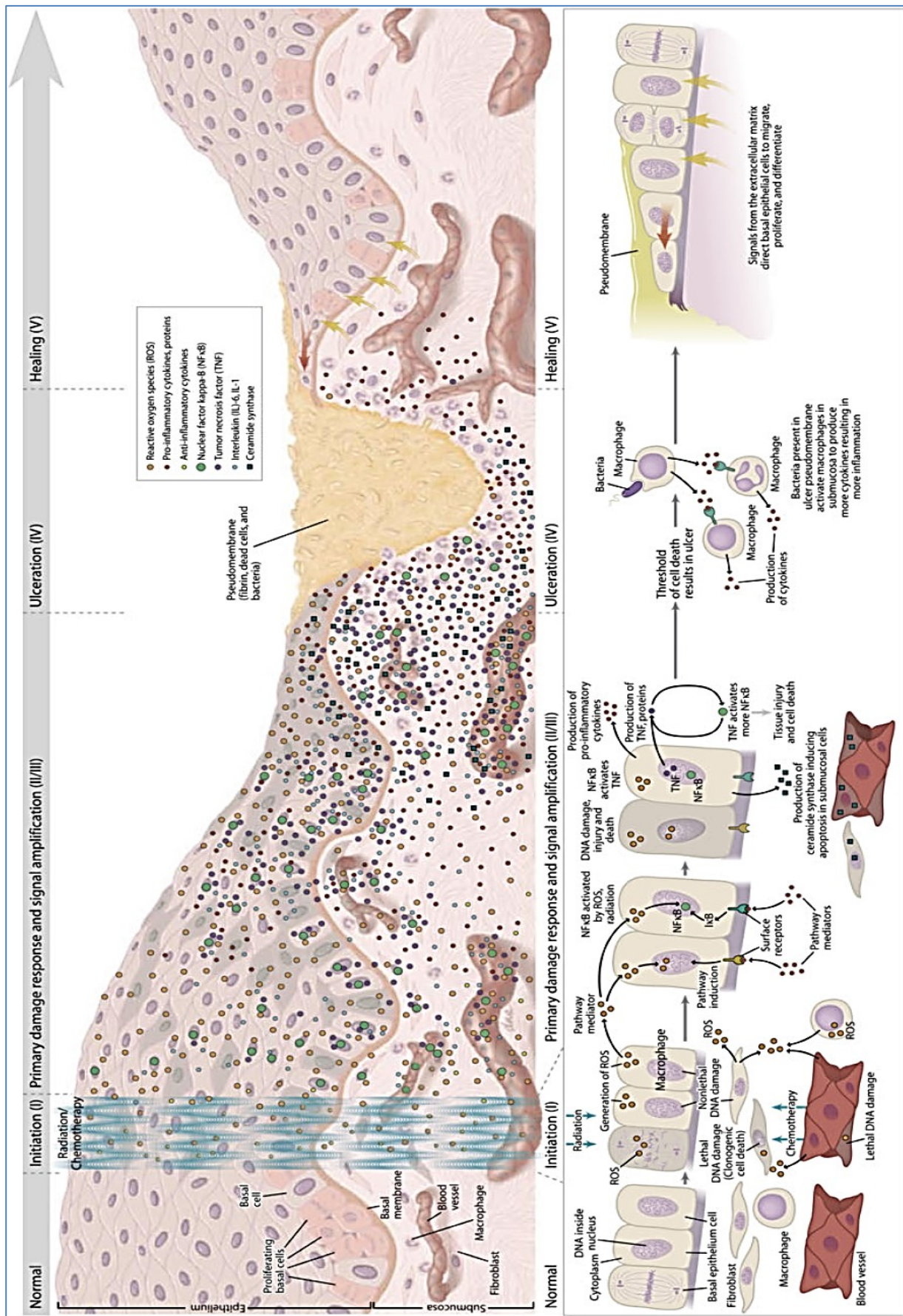


Abbildung 1: Pathophysiologie der Mukositis. 5-Phasen-Modell nach Stephan T. Sonis (Sonis 2007)

- zahnärztliche Kontrolle und gegebenenfalls notwendige Zahnsanierung vor Beginn der Transplantation
- mehrmals tägliche Zahnpflege mit weicher Zahnbürste
- tägliche Mundspülung mit nicht reizenden Lösungen
- Anleitung zur Selbstinspektion der Mundhöhle im Sinne einer Schulung des Problembewusstseins
- lokale antimykotische Prophylaxe mit bspw. Nystatin-Gel® oder Amphomoronal Suspension®
- systemische antivirale Prophylaxe mit bspw. Aciclovir

Darüber hinaus wird eine ausreichende Substitution mit Thrombozyten zur Blutungsprophylaxe empfohlen. Für die Anwendung von desinfizierenden Lösungen, wie bspw. Chlorhexidin, wird aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse derzeit keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen. Für Patienten mit Kopf-/Halstumoren und hyperfraktionierter Bestrahlungstherapie besteht gar eine Kontraindikation (McGuire et al. 2013). Das Lutschen von Eiswürfeln als lokale Kryotherapie während einer Strahlentherapie oder der Kurzinfusion einer Chemotherapie zeigt hinsichtlich einer Mukositisprophylaxe gute Ergebnisse (Filicko et al. 2003, Keefe et al. 2007). Für die Anwendung während einer *klassischen* Konditionierung mit fraktionierter Ganzkörperbestrahlung und systemischer Gabe einer hochdosierten Chemotherapie liegen bislang keine Studienergebnisse vor.

Mit wachsendem Verständnis über die Pathophysiologie wurden mehrere Phase II und III-Studien zur Prophylaxe der Mukositis mit spezifisch wirksamen Substanzen unternommen (Peterson et al. 2015). Darunter waren u.a. Versuche zur Reduktion von freien Radikalen (ROS) mit zellprotektiven Wirkstoffen wie Amifostin, Sucralfat, N-Acetylcystein sowie Vitamin E (α -Tocopherol), oder es wurden antiinflammatorische Medikamente wie Misoprostol oder Cyclooxygenase-2 (COX2) Inhibitoren eingesetzt. Ferner erfolgten Versuche mit Gabe von Wachstumsfaktoren wie Granulozyten Kolonie-stimulierter Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) in topischer oder systemischer Anwendung, oder von antiinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin 11 (IL-11) und transformierendem Wachstumsfaktor beta (TGF- β). Bislang konnte für keine der untersuchten Substanzen eine befriedigende Wirksamkeit als Einzelsubstanz festgestellt werden (Raber-Durlacher et al. 2013, Rodriguez-Caballero et al. 2012, Chaveli-Lopez und Bagan-Sebastian 2016).

Als einzige Substanz konnte bislang nur Palifermin seine Wirksamkeit zur Prophylaxe der oralen Mukositis in einer Phase III Studie an Patienten mit myeloablativer Ganzkörper-

bestrahlung und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation signifikant unter Beweis stellen (Spielberger et al. 2004). Wenig später erfolgte die Zulassung von Palifermin durch die US Food and Drug Administration (FDA) für hämatologische Patienten mit myeloablativer Therapie und nachfolgender Stammzelltransplantation (Radtke und Kolesar 2005).

3.2 Palifermin - rekombinanter Keratinozytenwachstumsfaktor 1 (KGF-1)

Palifermin (Kepivance®, AMGEN; seit Dezember 2008 Swedish Orphan Biovitrum, Sobi) ist eine rekombinante Form des humanen Keratinozytenwachstumsfaktors 1 (KGF-1) und wird in *Escherichia coli* synthetisiert. Die ersten 23 N-terminalen Aminosäuren des Proteins wurden entfernt, um eine bessere Molekülstabilität zu erreichen. Die Applikation von Palifermin erfolgt gemäß der zulassungsrelevanten Produktinformation (Fa. AMGEN 2004) gewichtsadaptiert als intravenöse Injektion nach Auflösung der lyophilisierten Trockensubstanz mit sterilem Wasser (FDA 2004).

KGF-1 wurde erstmalig Ende der 80er Jahre aus Fibroblasten einer embryonalen Lungenzelllinie isoliert und charakterisiert (Rubin et al. 1989). Als Mitglied der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Familie 7 (FGF-7) besitzt KGF-1 einen stimulierenden Effekt auf das Wachstum von epithelialen Zellen (Finch et al. 1989). KGF-1 besitzt eine Schlüsselfunktion für den Erhalt der Barrierefunktion der Schleimhaut und für die Wundheilung von epitheliale Gewebe (Finch und Rubin 2004, Werner 1998). Die Wirkung von KGF-1 wird in erster Linie über eine Splicing-Variante des Fibroblasten Wachstumsfaktor Rezeptors 2 (FGFR2-IIIb) vermittelt, welcher exklusiv auf Zellen epithelialen Ursprungs exprimiert wird (Rubin et al. 1995).

In präklinischen Modellen beweist KGF-1 eine sehr gute Wirksamkeit in der Prophylaxe einer Mukositis sowohl nach Chemotherapie als auch nach Strahlentherapie (Farrell et al. 1998, Farrell et al. 2002, Borges et al. 2006). Dabei besitzt Palifermin neben seiner proliferationsfördernden Wirkung auf Epithelzellen weitere Wirkmechanismen, welche mit Bezugnahme auf das 5-Phasen-Modell der Mukositis kurz zusammengefasst werden sollen:

- **Auslösephase (*Initiation*):** Palifermin induziert eine vermehrte Bildung von antioxidativen Enzymen wie der Glutathionperoxidase oder der Glutathion-S-Transferase, welche durch ihren Schutz vor freien Radikalen (ROS) unmittelbar zytoprotektiv wirken. Durch Modulation von intrazellulären Signalwegen einschließlich BCL-2, BAX, p53 oder PAK4 besitzt Palifermin antiapoptotische Eigenschaften. Diese Schutzmechanismen vor einem Zelluntergang werden noch durch die Induktion von Enzymen zur Reparatur von DNA-Schäden ergänzt.

- Fröhe Schadensreaktion (**Primary damage response**): Auch Palifermin verstärkt eine Aktivierung des intrazellulären NF- κ B Signalweges. Im Gegensatz zu der zellschädigenden Wirkung einer Strahlen- oder Chemotherapie verstärkt Palifermin jedoch die anti-apoptotischen Mechanismen innerhalb der komplexen Signalkaskade. Ferner reduziert Palifermin die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine und reduziert damit die lokale Entzündungsreaktion.
- Signalverstärkung (**Signal amplification**): Neben den bereits genannten zytoprotektiven Mechanismen moduliert Palifermin die lokale Reaktion von T-Lymphozyten, indem entzündungsverstärkende T-Helfer-Zellen (TH1) gehemmt und die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α oder IL-1 vermindert werden. Gleichzeitig erfolgt eine Aktivierung von T-Suppressor-Zellen (TH2) mit nachfolgender Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-13. Daraus resultiert eine Unterbrechung der Signalverstärkung.
- Ulzera (**Ulceration**): Die Gabe von Palifermin vor einer Strahlen-/Chemotherapie bewirkt eine Dickenzunahme der Schleimhautschicht. Darüber hinaus gewinnt die Schleimhaut durch vermehrte Ausbildung von Desmosomen und *tight junctions* eine höhere mechanische Belastbarkeit. Beide Mechanismen wirken unmittelbar der Entstehung von Ulzerationen entgegen.
- Heilung (**Healing**): Im Rahmen der natürlichen Wundheilung ist KGF-1 der zentrale Regulator für das Einwandern von Epithelzellen in die Wunde (Migration) sowie deren Ausbreitung (Spreading) und Wachstum (Proliferation). Daneben lassen sich nach Gabe von Palifermin vermehrt teilungsaktive Stammzellen in der Basalzellschicht nachweisen. Darüber hinaus ist für eine rasche und vollständige Wundheilung der Erhalt der Basalmembran notwendig. Mit Hilfe der antiinflammatorischen Signale wirkt Palifermin einer Zerstörung der Basalmembran entgegen, welche durch Freisetzung von Metalloproteinasen im Rahmen der beschriebenen Entzündungsreaktion vielfach beobachtet werden kann.
(Blijlevens und Sonis 2007, Finch et al. 2013, Panjwani 2013)

Präklinische Studien belegen neben den genannten Wirkmechanismen weitere Eigenschaften von Palifermin, welche den Wirkstoff für die allogene Stammzelltransplantation interessant machen. So besitzt Palifermin über eine gesteigerte Expression von Trefoil-Faktoren und damit verbundenen Signalwegen auch eine spezifische protektive Wirkung auf die Darm-schleimhaut (Fernandez-Estivariz et al. 2003, Iwakiri und Podolsky 2001). So wurde in unterschiedlichen Mausmodellen nach Gabe von Palifermin nicht nur von einer Reduktion der durch

Strahlentherapie induzierten intestinalen Mukositis berichtet (Farrell et al. 1998, Cai et al. 2013), sondern auch eine Abschwächung einer akuten Graft-versus-Host Reaktion (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation und vorausgegangener Ganzkörperbestrahlung beobachtet (Panoskaltsis-Mortari et al. 1998, Vanclee et al. 2005). Durch eine verminderte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und eine gesteigerte Aktivität regulatorischer T-Lymphozyten (TH2) konnte für Palifermin neben einer verminderten GvHD Aktivität (Panoskaltsis-Mortari et al. 2000) auch ein verbessertes Engraftment des allogenen Transplantates in einem Mausmodell belegt werden (Bruinsma et al. 2009). Über eine Bindung an den FGFR2-IIIb Rezeptor auf epithelialen Zellen des Thymus besitzt Palifermin ferner eine protektive Wirkung auf den Thymus (Revest et al. 2001, Rossi et al. 2007) und verbessert die periphere T-Zell Rekonstitution nach Stammzelltransplantation (Min et al. 2002, Seggewiss et al. 2007). Dabei soll Palifermin unabhängig von der Entstehung einer akuten GvHD die Ausbildung eines wirksamen Graft-versus-Leukämie (GvL) Effektes unterstützen (Krijanovski et al. 1999).

Frühe klinische Studien zur Mukositisprophylaxe unter Palifermin zeigen ein vermindertes Auftreten von Grad 2-4 Mukositiden nach systemischer Kombinationschemotherapie bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen (Meropol et al. 2003) oder nach einer Doxorubicin-basierten Systemtherapie über mehrere Zyklen bei Patienten mit malignen Sarkomen (Vadhan-Raj et al. 2010). Ebenso konnte eine gute Wirksamkeit von Palifermin zur Mukositisprophylaxe während einer kombinierten Radio-/ Chemotherapie bei Patienten mit Kopf-Halstumoren gezeigt werden (Henke et al. 2011). Ferner reduzierte sich in einer kleinen Fallserie von 10 Patienten mit einer aggressiven lymphatischen Neoplasie, welche alle unter einer hochdosierten Therapie mit Methotrexat eine Grad 3-4 Mukositis und neutropenes Fieber entwickelt hatten, unter Hinzunahme von Palifermin zum nächsten Zyklus das Auftreten einer erneuten schweren Mukositis oder einer systemischen Infektion auf 2 bzw. 4 Patienten (Schmidt et al. 2008).

Bahnbrechend für den Einsatz von Palifermin bei hämatologischen Patienten wurde eine Phase III-Studie von Spielberger et al., welche insgesamt 212 Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation nach einer myeloablativen Konditionierung bestehend aus einer hyperfraktionierten Ganzkörperbestrahlung (12 Gray) in Verbindung mit einer hochdosierten Kombinationschemotherapie aus Cyclophosphamid und Etoposid einschloss. Nach einer 1:1-Randomisierung und doppelter Verblindung trat in der Placebogruppe eine schwere Mukositis (Grad 3 und 4) bei 98 Prozent der Patienten auf, während in der Palifermingruppe das Auftreten einer schweren Mukositis auf 63 Prozent reduziert werden konnte ($p < 0,001$). Ebenso konnte

die Dauer der schweren Mukositis von durchschnittlich 9 auf 6 Tage reduziert werden (Spielberger et al. 2004).

Eine vergleichbare prospektiv randomisierte Studie zum Einsatz von Palifermin in der allogenen Stammzelltransplantation fehlt bislang (Vadhan-Raj et al. 2013). Neben einer frühen Phase I/II-Studie zur Dosisfindung (Blazar et al. 2006) liegen lediglich zwei prospektive Arbeiten vor, die Palifermin jedoch gegenüber einer historischen Kontrollgruppe mit darüberhinaus unterschiedlichen Konditionierungsregimen vergleichen (Langner et al. 2008, Nasilowska-Adamska et al. 2007). Eine weitere prospektive Untersuchung weist zwar eine Randomisierung zwischen Palifermin und der Gabe eines Placebos auf, ist aber aufgrund des wahlweisen Einsatzes von 6 verschiedenen Konditionierungsprotokollen und einer schweren Abweichung von dem empfohlenen Dosierungsschema für Palifermin wenig aussagekräftig (Jagasia et al. 2012). Darüber hinaus legt eine retrospektive Analyse an 251 Patienten nach allogener Transplantation nahe, dass Palifermin für Patienten mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung, nicht aber nach ausschließlich Chemotherapie-basierter Konditionierung den Verbrauch an intravenöser Schmerztherapie reduzieren sowie die Dauer einer parenteralen Ernährung und des Krankenhausaufenthaltes verkürzen kann. Daten zum Schweregrad und der Dauer einer Mukositis wurden nicht erhoben (Goldberg et al. 2013).

Die aktualisierten Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgruppe Mukositis der MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology) sowie eine Übersichtsarbeit der gleichen Arbeitsgruppe zum Einsatz von Zytokinen und Wachstumsfaktoren zur Mukositisprophylaxe bei Krebspatienten empfehlen den Einsatz von Palifermin nur für Patienten mit autologer Stammzelltransplantation und vorausgegangener Ganzkörperbestrahlung. Mit Hinweis auf die unzureichende Datenlage und in Teilen auch widersprüchlichen Ergebnissen wird keine Empfehlung für den Einsatz von Palifermin bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation ausgesprochen (Lalla et al. 2014, Raber-Durlacher et al. 2013).

Dennoch ist eine wirkungsvolle Mukositisprophylaxe für die allogene Stammzelltransplantation, nicht zuletzt vor dem Hintergrund der engen Verzahnung von ulzerierender Mukositis, verstärkter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen mit Stimulation alloreaktiver T-Lymphozyten und nachfolgendem Auftreten einer akuten GvHD von großem klinischen Interesse. Die oben geschilderten, vielschichtigen Wirkmechanismen von Palifermin in präklinischen Modellen machen den Wirkstoff auch für die allogene Stammzelltransplantation interessant.

4 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin in der Prophylaxe der oralen Mukositis nach allogener Stammzelltransplantation mit einer einheitlichen Konditionierungstherapie auf der Basis einer myeloablativen Ganzkörperbestrahlung. Die Untersuchung wurde als prospektive, randomisierte und multizentrische Studie der Phase III unter der Führung der Ostdeutschen Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO) konzipiert. Dabei wurden folgende Studienziele definiert:

Wirksamkeit:

- primärer Endpunkt:
 - Inzidenz einer schweren Mukositis (WHO Grad 3 und 4)
- sekundäre Endpunkte:
 - Inzidenz einer ulzerativen Mukositis (WHO Grad 2-4)
 - Dauer einer schweren Mukositis (WHO Grad 3 und 4)
 - Dauer einer intravenösen Schmerztherapie (opiathaltig)
 - Dauer einer totalen parenteralen Ernährung
 - Inzidenz einer febrilen Neutropenie
 - Tage mit neutropenem Fieber
 - Inzidenz und Schweregrad einer akuten GvHD

Sicherheit:

- sekundäre Endpunkte
 - Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen (AE/SAE)
 - Zeit bis zum neutrophilen und thrombozytären Engraftment
 - Bedarf von Blutkonserven (Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate)
 - Therapiebedingte Mortalität bis Tag +100
 - Gesamtüberleben bis Tag +360

Die Studie wurde im Studienregister der europäischen Arzneimittelagentur unter der *EutraCT-Nummer 2006-003683-51* registriert. Das Studienmonitoring im Sinne eines Sponsors nach Arzneimittelgesetz §4 Abs. 24 oblag der *Gesellschaft für medizinische Innovation / Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO)*. Datenmanagement und biostatistische Analyse erfolgten durch die *Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH (WiSP, Dr. A. Engelen und Dr. A. Hinke)*.

5 Methodik

5.1 Studiendesign

Sechs deutsche Zentren für allogene Stammzelltransplantation nahmen an dieser prospektiv randomisierten Studie teil und brachten aktiv Patienten ein. Studienplanung und Durchführung erfolgten gemäß der Deklaration von Helsinki 1964 und den aktuellen ICH-GCP- Richtlinien. Für jedes teilnehmende Transplantationszentrum lag eine Zustimmung des örtlichen Ethikrates vor. Alle Teilnehmer wurden ausführlich über Studienablauf und Durchführung sowie Chancen und Risiken aufgeklärt. Ein Studieneinschluss war erst nach Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung gestattet. Ein Widerruf der Einverständniserklärung und ein Ausscheiden aus der Studie waren jederzeit möglich.

Ausgehend von einer einheitlichen Konditionierung mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung und hochdosiertem Cyclophosphamid erfolgte eine 2:1 Randomisierung zwischen der zusätzlichen Gabe von Palifermin (Studienarm) oder einer ausschließlich supportiven Behandlung gemäß des jeweils örtlichen Standards (Kontrollarm). Zum Ausgleich möglicher Unterschiede in der Supportivtherapie zwischen den rekrutierenden Zentren wurde die Randomisierung nach Zentren stratifiziert vorgenommen. Das Verteilungsverhältnis von 2:1 (Palifermin vs. Kontrolle) wurde gewählt, um mehr Daten bezüglich der Medikamentensicherheit zu gewinnen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und der Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund einer malignen hämatologischen Systemerkrankung. Weitere Voraussetzung waren ein ECOG Performance Status von ≤ 2 und eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten. Alle Patienten mussten für eine myeloablative Ganzkörperbestrahlung mit einer geplanten Dosis von 12 Gray geeignet sein. Ebenso musste ein HLA-identer Familienspender oder ein geeigneter Fremdspender mit einem HLA-match von mindestens 8/10 (HLA-Klasse I: A, B, C und HLA-Klasse II: DQ, DR) verfügbar sein. Darüber hinaus wurden eine ausreichende Herzfunktion (Echokardiographie) und Lungenfunktion (Bodyplethysmographie und Diffusionsmessung), sowie eine ausreichende Leber- und Nierenfunktion vorausgesetzt. Entsprechend durften keine Patienten mit einem Sorrow-Score von mehr als 3 Punkten eingeschlossen werden (Sorrow et al. 2007).

Ausschlusskriterien waren eine Vorbehandlung mit Palifermin, Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder weitere Medikamentenbestandteile, eine dosisreduzierte Konditionierung mit weniger als 8 Gray Ganzkörperbestrahlung, eine haplo-idente Transplantation oder ein HLA-match von weniger als 8/10. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche parallel an einer

weiteren Studie teilnehmen, ebenso wie schwangere oder stillende Frauen. Alle Patienten sollten für den Zeitraum der Studie eine hocheffektive Kontrazeption anwenden.

5.2 Konditionierung, Transplantation und GvHD-Prophylaxe

Die geplante Konditionierung bestand aus einer myeloablativen Ganzkörperbestrahlung von 12 Gray und der hochdosierten Gabe von Cyclophosphamid mit 120 mg/kg Körpergewicht. Die Durchführung der Konditionierung erfolgte gemäß den lokalen Therapiestandards der jeweiligen Zentren und begann 6 bzw. 7 Tage vor geplanter Transplantation. Die Applikation der Ganzkörperbestrahlung wurde fraktioniert in Einzeldosen von 2 Gray über 3 bzw. 4 Tage durchgeführt. Eine Abschirmung der Lungen (*lung shielding*) zur Prävention einer Strahlenpneumonitis auf lokal 8 Gray war gestattet. Die Infusion von Cyclophosphamid erfolgte nach Abschluss der Bestrahlung und wurde auf 2 Gaben zu je 60 mg/kg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Zwischen der letzten Gabe der Chemotherapie und der Transplantation der Stammzellen war ein Abstand von mindestens 48 Stunden gefordert.

Alle Patienten erhielten peripher gewonnene Blutstammzellen nach Mobilisation mit Granulozyten Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF). Dabei sollte eine Mindestmenge von $4,0 \times 10^6$ CD34-positiven Stammzellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers erreicht werden. Alle Transplantate wurden mit Ausnahme der notwendigen Kühlung und Antikoagulation ohne weitere Aufarbeitung verabreicht. Eine T-Zell-Depletion, eine Stammzellenanreicherung oder eine Kryokonservierung war nicht gestattet. Nach Transplantation wurden protokollgemäß keine stimulierenden Wachstumsfaktoren gegeben.

Zur Prophylaxe einer GvHD erhielten alle Patienten eine zweifache Immunsuppression mit Ciclosporin A (CSA) und niedrigdosiertem Methotrexat (MTX). Mit der Gabe von CSA wurde in einer Dosierung von 3-5 mg/kg am Tag vor der Transplantation begonnen. Die weitere Medikation erfolgte spiegelkontrolliert gemäß den lokalen Vorgaben der einzelnen Zentren. Der Plan zur Applikation von MTX sah die Gabe von 15 mg/m² am Tag +1 und von jeweils 10 mg/m² an den Tagen +3, +6 und +11 nach Transplantation vor. Eine Dosis-reduktion oder das Auslassen einer Gabe ab Tag 3 aufgrund klinischer Notwendigkeit war möglich. Eine Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) war gestattet und erfolgte entsprechend den örtlichen Vorgaben der einzelnen Zentren. In aller Regel war eine Gabe von ATG für Patienten mit HLA-identischen Familienspendern nicht vorgesehen. Für Patienten mit einem HLA-mismatch und für unverwandte Stammzellspender erfolgte die Gabe von ATG jeweils parallel zur Konditionierungstherapie.

5.3 Applikation von Palifermin und supportive Therapie

Die Gabe von Palifermin orientierte sich an den Ergebnissen von zwei frühen Studien der Phase I/II zur Dosisfindung (Blazar et al. 2006, Meropol et al. 2003) und erfolgte nach dem zugelassenen Dosierungsschema (Spielberger et al. 2004). Palifermin wurde als intravenöse Bolusinjektion von 60 mg/kg mit jeweils 3 Gaben vor und nach Stammzelltransplantation verabreicht. Die ersten 3 Gaben erfolgten an den 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Konditionierung. Die späteren 3 Gaben wurden jeweils 6 Stunden nach Transplantation, sowie am Tag +2 und Tag +4 durchgeführt.

Zur Vermeidung einer erhöhten Vulnerabilität von Epithelzellen gegenüber der Strahlen- und Chemotherapie erfolgte die letzte der ersten 3 Gaben von Palifermin mindestens 24 Stunden vor Beginn der ersten Ganzkörperbestrahlung. Ebenso lagen zwischen der letzten Applikation von Cyclophosphamid und der ersten Gabe von Palifermin mindestens weitere 48 Stunden. Darüber hinaus wurde Palifermin niemals am selben Tag mit MTX zur GvHD-Prophylaxe verabreicht (Beaven und Shea 2006, Radtke und Kolesar 2005). Studienablauf und Dosierungsschema sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

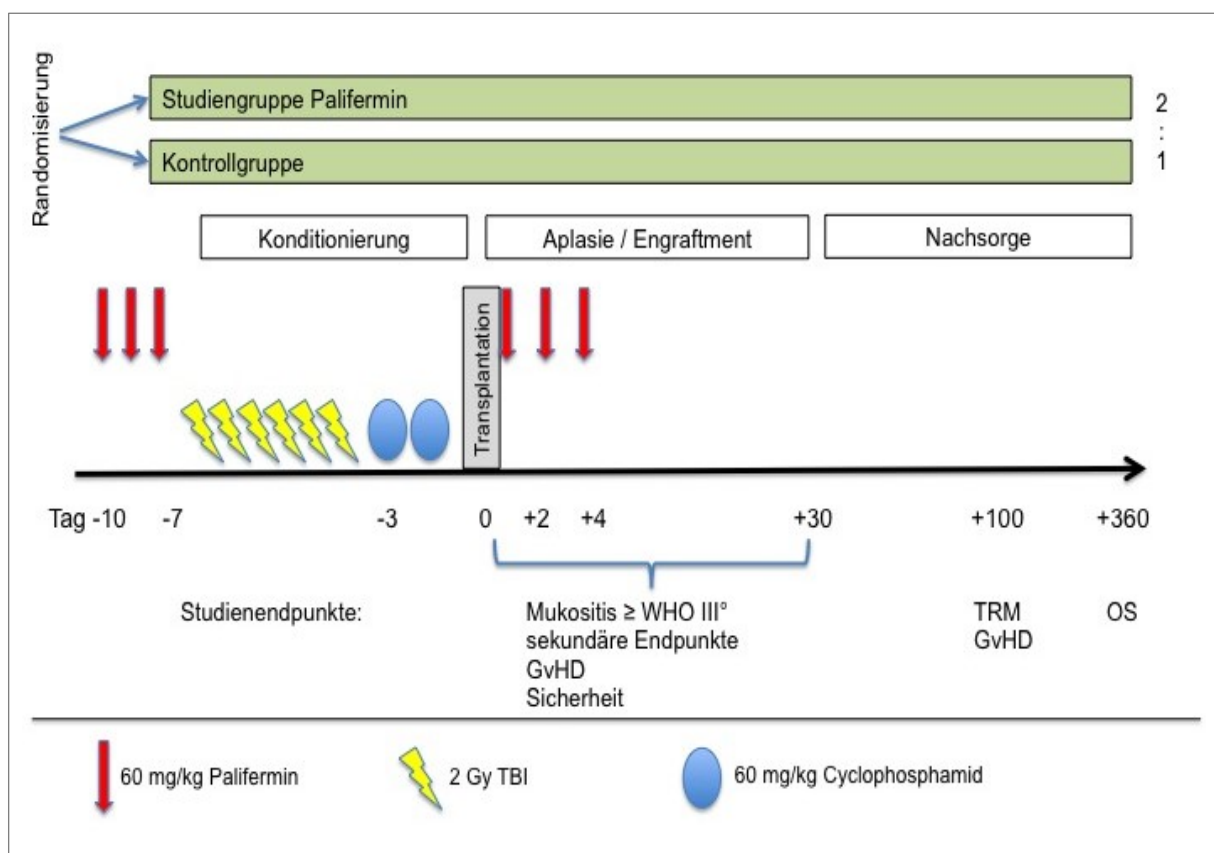


Abbildung 2: Übersicht Studiendesign

Die supportiven Allgemeinmaßnahmen zur Prophylaxe und Therapie einer Mukositis richteten sich nach den lokalen Standards der einzelnen Zentren und unterschieden sich nicht zwischen der Palifermingruppe und dem Kontrollarm. Patienten wurden angehalten, sich an die allgemeinen Regeln zur Mundhygiene mit regelmäßigem Zähneputzen (weiche Zahnbürste) zu halten. Darüber hinaus wurden alle Patienten zu mehrmals täglichen Mundspülungen mit Chlorhexidin und Amphothericin B-Lösung aufgefordert. Während der gesamten Konditionierung und der nachfolgenden Aplasie erhielten alle Patienten eine orale Darmdekontamination mit 2 x 500 mg Ciprofloxacin pro Tag und 2 x 200 mg Fluconazol soweit möglich. Eine Erweiterung um die Gabe von Metronidazol (bis 3 x 500 mg) war möglich, aber nicht vorgeschrieben.

Zur Symptomkontrolle einer ulzerativen Mukositis wurde den Patienten das Lutschen von Eiswürfeln oder der Gebrauch einer Xylocain-haltigen Mundspülung zur Lokalanästhesie angeboten. Ebenso war die Verwendung von Salbeitee gestattet. Eine kontinuierliche intravenöse, opiathaltige Schmerztherapie wurde nach Zustimmung des Patienten begonnen und durch den behandelnden Arzt in einer täglichen Visite erfragt. Entsprechend klinischer Situation und Wirksamkeit wurde eine tägliche Dosisanpassung ärztlich vorgenommen. Die Medikation wurde beendet, wenn der Patient zustimmte, dass er/sie die Schmerzen auch ohne eine opiathaltige Therapie wieder problemlos aushalten könne.

5.4 Messung des primären und der sekundären Endpunkte

Primärer Endpunkt: Die Bestimmung des Schweregrades einer oralen Mukositis erfolgte anhand der bereits beschriebenen WHO-Klassifikation und wurde von der behandelnden Pflegekraft jeweils während der Frühschicht durchgeführt. Die erste Beurteilung erfolgte vor Therapiebeginn am Tag -10 vor Transplantation und wurde täglich bis Tag +30 wiederholt. Alle Pflegekräfte erhielten vor Studienbeginn eine ausführliche Einweisung zur Mukositisbeurteilung gemäß der WHO-Klassifikation und mussten ein entsprechendes Training durchlaufen. Darüber hinaus wurden regelmäßige ärztliche Kontrollen im Rahmen der täglichen Visite durchgeführt.

Sekundäre Endpunkte: Der Bedarf einer opiathaltigen Schmerztherapie wurde täglich in der Patientenakte dokumentiert. Als totale parenterale Ernährung wurde eine intravenöse Nährstoffsupplementation von >1000 kcal pro Tag definiert, wenn der Patient selbst keine oder nur eine zu vernachlässigende orale Nahrungsaufnahme zeigte. Eine darüber hinaus gehende parenterale Substitutionstherapie oblag den jeweiligen lokalen Standards und wurde im Allgemeinen nur durchgeführt, wenn die tägliche Nährstoffaufnahme unter 1000 kcal pro Tag

lag. Eine Körpertemperatur von $\geq 38,3$ ° C wurde als Fieber definiert. Ihr Auftreten in Verbindung mit einer Zahl von weniger als 0,5 Gpt/l neutrophilen Granulozyten Gpt/l wurde als febrile Neutropenie dokumentiert. Auftreten und Schweregrad einer akuten GvHD wurden anhand der überarbeiteten Kriterien nach Glucksberg beurteilt (Przepiorka et al. 1995). Erhebungszeitpunkte waren die kumulative Inzidenz binnen der ersten 30 Tage nach Transplantation sowie an Tag +100.

Sicherheit: Für die Erfassung und Schweregradbeurteilung von unerwarteten Ereignissen und/oder unerwünschten Nebenwirkungen fanden die „*Common Terminology Criteria for Adverse Events*“ des *National Cancer Instituts* der USA in der Version 3 (NCI-CTCAE v3.0) Verwendung (NCI 2006). Darüber hinaus wurden die therapiebedingte Mortalität bis zum Tag +100 und das Gesamtüberleben sowie die Rate an Erkrankungsrezidiven bis 1 Jahr nach Transplantation erfasst.

Das neutrophile Engraftment war definiert als Anstieg der neutrophilen Granulozyten $> 0,5$ Gpt/l für drei aufeinanderfolgende Tage, von denen der erste dieser Tage dann als „Take“ gezählt wurde. Für das thrombozytäre Engraftment zählte ein selbsterhaltender Anstieg der Thrombozyten über einen Wert von 20 Gpt/l. Bis zur Ausbildung einer eigenständigen Hämatopoese wurde ferner der Verbrauch an Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten dokumentiert.

5.5 Statistik

Alle Patienten, welche mindestens eine Gabe von Palifermin erhalten haben oder der Kontrollgruppe zugewiesen und schließlich auch transplantiert worden waren, wurden in die statistische Auswertung eingeschlossen (Intent-to-Treat Analyse).

Die Annahmen für die Fallzahlkalkulation beruhen zum einen auf eigenen klinischen Erfahrungen und zum anderen auf den Ergebnissen der Phase III-Studie zur autologen Transplantation (Spielberger et al. 2004). So ist für die oben beschriebene Konditionierung die Entwicklung einer schweren Mukositis \geq WHO Grad 3 für ca. 80 % der Patienten zu erwarten (unveröffentlichte Daten der OSHO). Gleichzeitig belegen die Ergebnisse von Spielberger et al. eine Reduktion der schweren Mukositis um 35 Prozent (98 % auf 63%). Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde für die aktuelle Studie eine Reduktion der schweren Mukositis (primärer Endpunkt) um 30 % (d.h. von 80 % auf 50%) als klinisch relevant angesehen. Unter den Vorgaben eines Signifikanzniveaus von $p < 0,05$ (α -Fehler) und einer Power von 0,80 (1- β -Fehler) errechnete die Fallzahlkalkulation eine Anzahl von 81 einzuschließenden Patienten (54 Palifermin- und 27 Kontrollarm). Ausgehend von möglichen Drop-outs wurde ein

Rekrutierungsziel von 90 Patienten formuliert. Für dieses Ziel war ein Rekrutierungszeitraum von insgesamt 24 Monaten beginnend ab Anfang Juli 2008 vorgesehen.

Die Studienergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, soweit nicht anders vermerkt. Die Testung auf signifikante Unterschiede für den primären Endpunkt (schwere Mukositis \geq WHO Grad 3) erfolgte nach dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit einer Stratifizierung nach rekrutierendem Zentrum und einem einseitigen α von $p < 0,05$. Für die Testung auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen bei Studieneinschluss und für die Testung der sekundären Endpunkte wurden der Fisher's Exakt-Test (nominale Daten) und der Wilcoxon-Test (kontinuierliche Daten) verwendet. Auch hier galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Eine zusätzliche Korrektur für multiples Testen erfolgte nicht. Entsprechend können bezüglich der sekundären Endpunkte signifikante Unterschiede nicht sicher als beweisend gewertet werden und müssen daher als beschreibend oder hypothesengenerierend angesehen werden. Alle Analysen wurden mit der S-Plus Software (Insightful Corp. Seattle, WA, USA) durchgeführt.

6 Ergebnisse

6.1 Patienten, Studienablauf und Follow-up

Von Anfang an zeigte sich eine sehr schleppende Rekrutierung, sodass nach den ursprünglich geplanten 24 Monaten der Rekrutierungszeitraum um weitere 21 Monate auf insgesamt 45 Monate verlängert wurde. Dennoch wurden zwischen Oktober 2008 und Juni 2012 insgesamt nur 62 Patienten von den 6 teilnehmenden Zentren für allogene Stammzelltransplantation in der Studie registriert. Zwei Patienten konnten aufgrund von Verletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien nicht zugelassen werden, sodass schließlich insgesamt 60 Patienten für die beiden Studienarme randomisiert wurden (vgl. Abb. 3). Entsprechend der vorgesehenen 2:1 Verteilung wurden 40 Patienten dem Palifermin- und 20 Patienten dem Kontrollarm zugewiesen. Tabelle 1 fasst die Zusammensetzung der beiden Studienarme zu Studienbeginn zusammen.

Tabelle 1: Patientencharakteristik und Zusammensetzung der Studienarme

	Palifermin (n=40)	Kontrolle (n=20)	
Männliches Geschlecht – Anzahl (%)	22 (55%)	12 (60%)	n.s.
Alter (Jahre) – Mittelwert \pm SD (Streuung)	39.9 \pm 10.5 (20 – 59)	40.2 \pm 10.6 (22 – 55)	n.s.
Performance-Status (ECOG)			
0 – Anzahl (%)	16 (40%)	8 (40%)	n.s.
I – Anzahl (%)	21 (52.5%)	10 (50%)	
II – Anzahl (%)	3 (7.5%)	2 (10%)	
Diagnose - Anzahl (%)			
AML	27 (67.5%)	12 (60%)	n.s.
ALL	8 (20%)	2 (10%)	n.s.
MDS/CMPN	3 (7.5%)	6 (30%)	p<0,05
T-Zell Lymphom	1 (2.5%)		n.s.
Haarzell-Leukämie	1 (2.5%)		n.s.
Remissionsstatus – Anzahl (%)			
komplette Remission	28 (70%)	17 (85%)	n.s.
partielle Remission	8 (20%)	-	p<0,05
stabile Erkrankung	1 (2.5%)	3 (15%)	n.s.
Progression	3 (7.5%)	-	n.s.
Vortherapien – Mittelwert \pm SD (Streuung)	2.7 \pm 1.3 (1-7)	3.4 \pm 1.6 (0-7)	n.s.
frühere Bestrahlung – Anzahl (%)	9 (22.5%)	1 (5%)	p<0,05
frühere Mukositis – Anzahl (%)	8 (20%)	5 (25%)	n.s.

In beiden Armen zeigte sich hinsichtlich Geschlecht, Alter und Performance-Status eine gleichmäßige Verteilung ohne erkennbare Unterschiede. Ebenso war die akute myeloische Leukämie in beiden Armen die mit Abstand häufigste Diagnose. Auch in Bezug auf die Anzahl der vorausgegangenen Therapien oder eine frühere Mukositis fanden sich keine signifikanten Differenzen. Dennoch lassen beide Studienarme auch Unterschiede in der Verteilung erkennen. So fand sich für Palifermin ein relatives Überwiegen von akuten lymphatischen Leukämien, während im Kontrollarm der gemeinsame Anteil an myelodysplastischen Syndromen und chronischen myeloproliferativen Neoplasien sogar signifikant erhöht war. In beiden Studienarmen weist die weit überwiegende Mehrheit der Patienten eine komplette Remission vor Beginn der Konditionierung auf, mit einem leichten Überwiegen zu Gunsten des Kontrollarmes. Demgegenüber war der Anteil an partiellen Remissionen im Paliferminarm mit 20 % vs. 0 % im Kontrollarm signifikant erhöht. Für beide Arme war die Zahl der Patienten, welche lediglich eine stabile Erkrankung oder sogar eine Progression hatten, zu gering um einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuweisen. Ferner fand sich im Paliferminarm ein erhöhter Anteil von Patienten mit einer früheren Strahlentherapie.

Keine Unterschiede zwischen beiden Armen ergaben sich für den Ablauf der Konditionierung und die Zahl der transplantierten CD34-positiven Blutstammzellen. Alle Patienten erhielten die vollständige Dosis der geplanten myeloablativen Ganzkörperbestrahlung (TBI) von 12 Gy in 6 Einzeldosen, welche gleichmäßig auf 3 oder 4 Tage verteilt waren. Auch konnte in beiden Armen bei über 90 % der Patienten die geplante Dosis von 120 mg/m² Cyclo-phosphamid vollständig appliziert werden (vgl. Tab. 2). Lediglich für einen Patienten aus dem

Tabelle 2: Konditionierung, Transplantation und GvHD Prophylaxe

	Palifermin (n=40)	Kontrolle (n=20)	
Konditionierung – Patientenzahl (%)			
TBI 12 Gy erhalten	40 (100%)	20 (100%)	
3 Tage	17 (42.5%)	8 (40%)	n.s.
4 Tage	23 (57.5%)	12 (60%)	n.s.
Cyclophosphamid 120 mg/kg	39 (97.5%)	18 (90%)	
Cyclophosphamid 60 mg/kg	1 (2.5%)	2 (10%)	n.s.
Transplantat			
CD34-pos. Zellen x 10 ⁶ /kg	7,2 ±4,7	7,7 ±3,1	n.s.
Mittelwert ±SD (Streuung)	(1,3 – 24,8)	(3,7 – 15,9)	
GvHD-Prophylaxe			
ATG	9 (22.5%)	6 (30%)	n.s.
MTX erhalten Tag 1, 3, 6, 11	22 (55%)	9 (45%)	n.s.
MTX Dosisreduktion	18 (45%)	11 (55%)	n.s.

Paliferminarm und für zwei Patienten des Kontrollarmes musste aufgrund von Toxizitätsgründen die Dosis halbiert werden. Kein messbarer Unterschied ergab sich auch für den Einsatz von Antithymozytenglobulin (ATG) zur GvHD Prophylaxe. Ebenso musste in beiden Armen für einen Teil der Patienten eine Reduktion der vier geplanten Gaben von MTX vorgenommen werden. Während immerhin 55 % der Patienten im Paliferminarm die vollständige

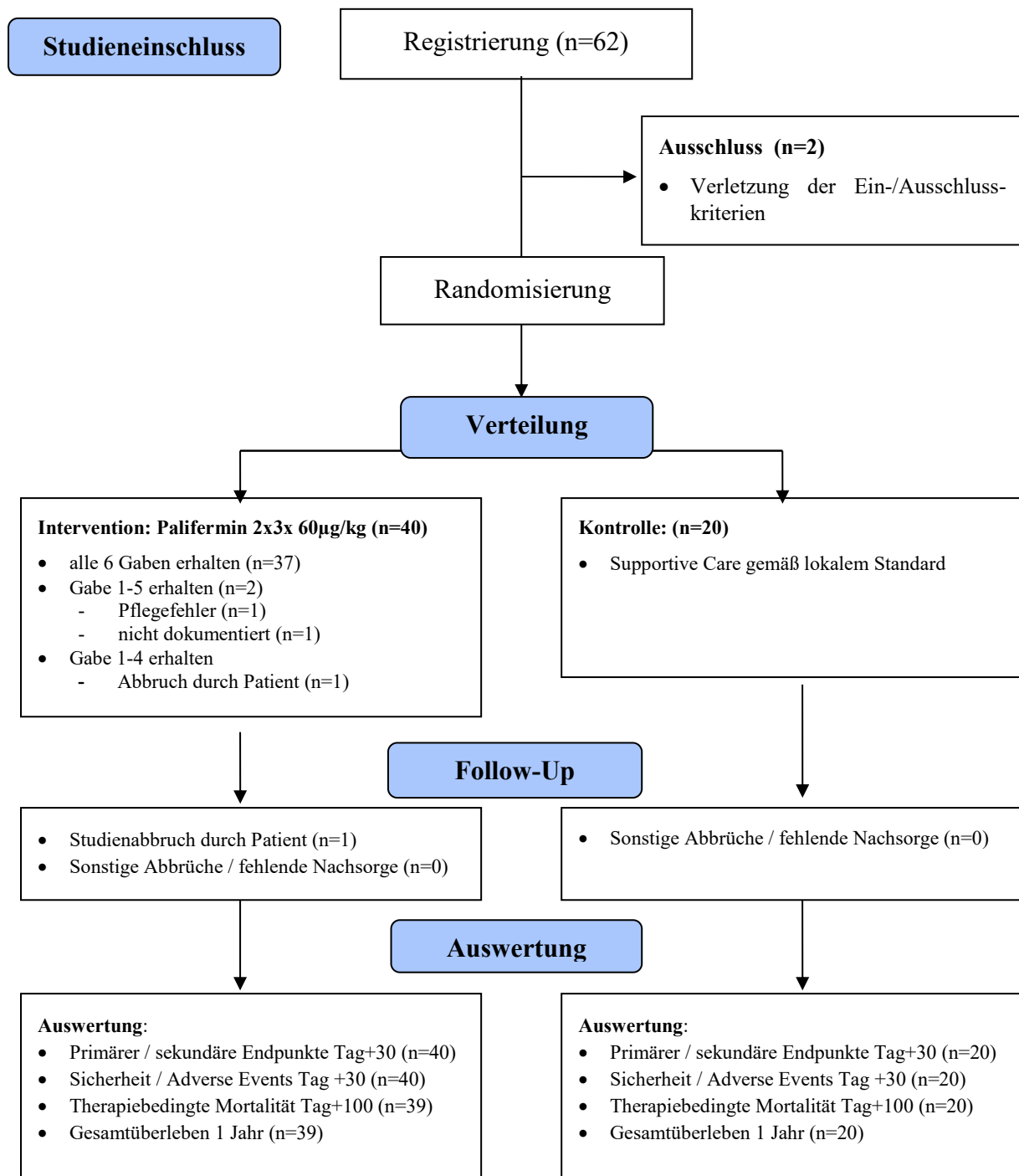
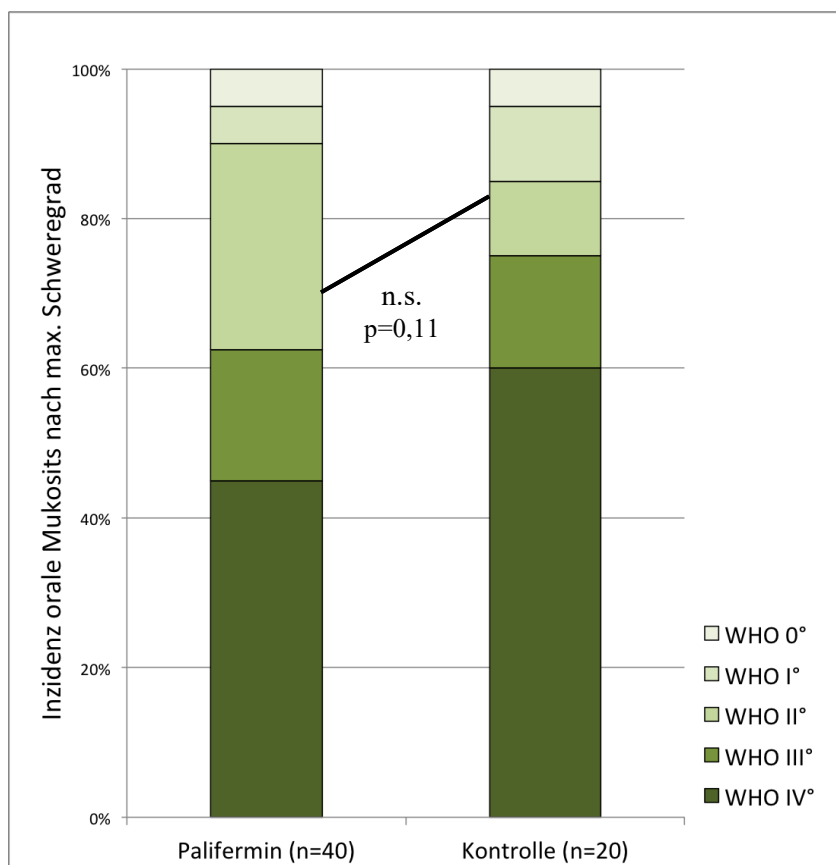


Abbildung 3: CONSORT Flussdiagramm zum Studienablauf (CONSORT 2010)

MTX-Prophylaxe erhielten, konnten im Kontrollarm nur 45 % die volle Dosis erhalten, ohne dass dieser Unterschied statistisch signifikant wurde. Hauptursache für eine Reduktion des MTX war das Bestehen einer schweren ulzerativen Mukositis. Alle Patienten des Interventionsarmes erhielten die ersten 4 Gaben von Palifermin und 37 Patienten (92,5 %) konnte die vollständige Zahl von 6 Gaben appliziert werden (vgl. Abb. 3). Zwei Patienten hatten die sechste und abschließende Gabe von Palifermin nicht erhalten. In einem Fall ging dies auf einen Fehler seitens der verantwortlichen Pflegekraft zurück. Für den anderen Fall war keine Ursache dokumentiert worden. Nur 1 Patient verweigerte die weitere Medikation mit dem Studienmedikament, nachdem er bereits 4 Gaben von Palifermin erhalten hatte. Der gleiche Patient entschied sich nach Ende der stationären Behandlung zu einer Beendigung seiner Studienteilnahme und entzog sich auch allen späteren Nachsorgeuntersuchungen. Weitere Studienabbrüche traten nicht auf. Für alle verbliebenen Studienteilnehmer konnten die Nachsorgedaten bis ein Jahr nach Transplantation vollständig erhoben und ausgewertet werden.

6.2 Wirksamkeit

Abbildung 4 gibt die Inzidenz für das Auftreten einer oralen Mukositis mit dem jeweils höchsten Schweregrad für beide Studienarme wieder. Im Hinblick auf das primäre Studienziel zeigte sich ein Rückgang der oralen Mukositis WHO Grad 3 und 4 von 75 % im Kontrollarm



auf 62,5 % für Pali-fermin. Dieser Rückgang blieb hinter den Erwartungen der Studienplanung zurück und verfehlte mit $p=0,11$ das gesetzte Signifikanzniveau.

Abbildung 4:
Inzidenz orale Mukositis nach WHO Schweregrad (primärer Endpunkt)
Für die alleinige Auswertung der Mukositis mit WHO Schweregrad 4 ging der Anteil von 60 %

im Kontrollarm auf 45 % nach Gabe von Palifermin zurück. Auch hier konnte das festgesetzte Signifikanzniveau knapp nicht erreicht werden. Für die Schweregrade ≥ 2 ergab sich mit einer Inzidenz von 85 % und 90 % kein Unterschied zwischen beiden Armen.

In der Auswertung der sekundären Studienendpunkte zeigte sich für alle Kategorien ein einheitlicher Trend zu Gunsten des Paliferminarmes (vgl. Abb. 5). So konnte für die Dauer der oralen Mukositis WHO Grad 4 ein Rückgang von $5,0 \pm 6,4$ Tage im Kontrollarm auf durchschnittlich $3,4 \pm 4,9$ nach Gabe von Palifermin beobachtet werden. Ebenso verkürzte sich die Dauer der Mukositis \geq WHO Grad 3 von $9,8 \pm 8,5$ Tage auf $6,6 \pm 7,5$ Tage. Parallel dazu nahm auch die Dauer einer intravenösen opiathaltigen Schmerztherapie von $17,7 \pm 9,4$ auf $13,8 \pm 8,5$ Tage nach Palifermin ab. Auch die totale parenterale Ernährung ging von $9,9 \pm 9,4$ auf durchschnittlich $8,8 \pm 9,2$ Tage zurück. Im Kontrollarm wurde eine febrile Neutropenie bei 15 von 20 Patienten (75 %) beobachtet und dauerte im Mittel $3,1 \pm 3,3$ Tage. Nach Gabe von Palifermin trat eine febrile Neutropenie bei 27 von 40 Studienteilnehmern (67,5 %) auf und hatte eine mittlere Dauer von $2,4 \pm 3,1$ Tagen. Angesichts der vergleichsweise hohen Standardabweichungen konnte für keines der sekundären Studienziele das festgesetzte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht werden.

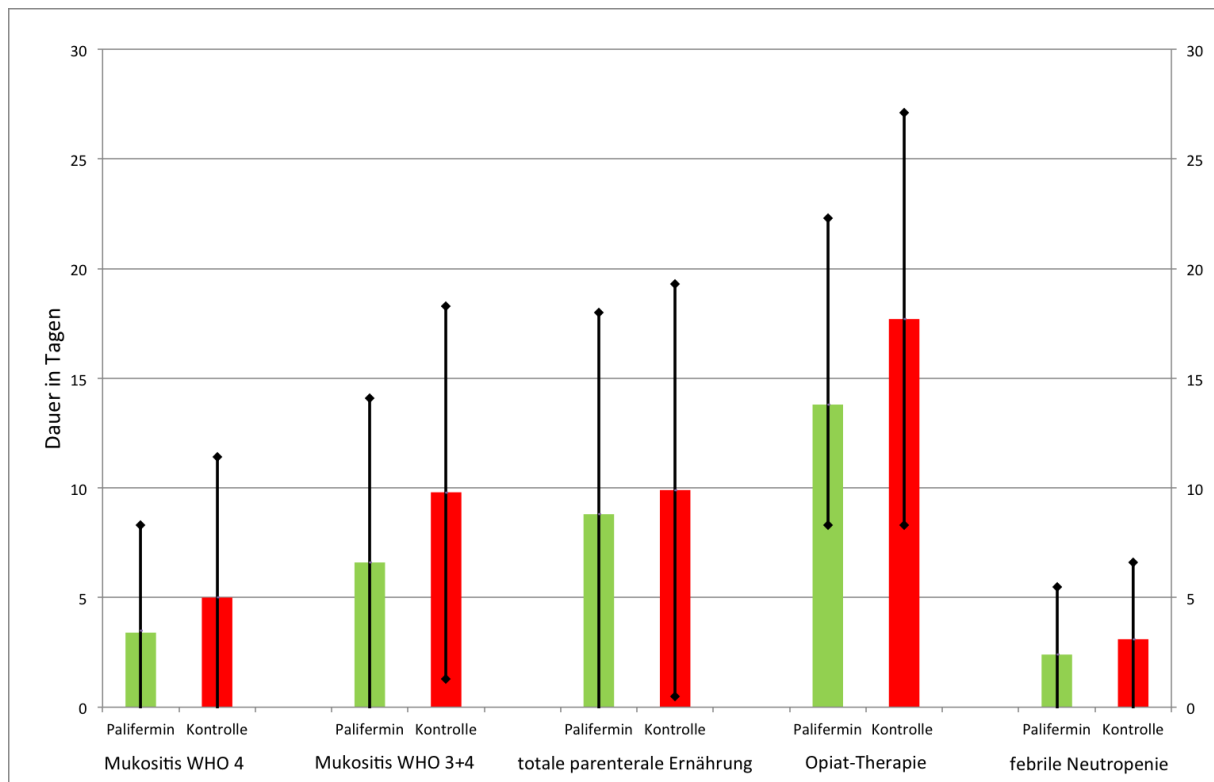


Abbildung 5: sekundäre Studienendpunkte – Dauer von Mukositis, parenteraler Ernährung, opiathaltiger Schmerztherapie und febriler Neutropenie; Mittelwert \pm Standardabweichung

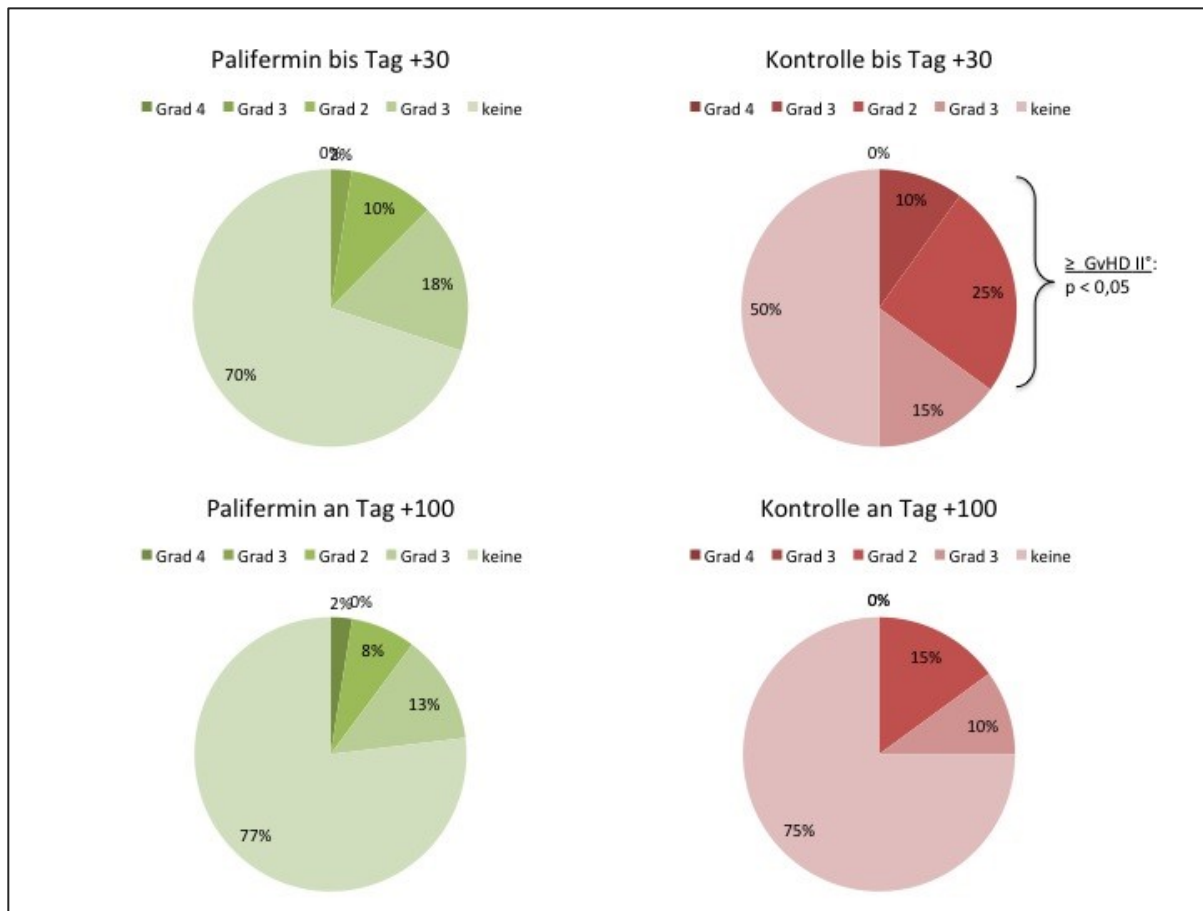


Abbildung 6: Graft-versus-Host Reaktion (GvHD), obere Hälfte – frühe akute GvHD bis Tag +30, untere Hälfte – aktive GvHD an Tag +100

Abbildung 6 gibt einen Überblick über das Auftreten einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) in beiden Studienarmen. Die kumulative Inzidenz für die Entwicklung einer akuten GvHD innerhalb von 30 Tagen nach Transplantation lag unabhängig vom jeweiligen Schweregrad bei 30 % für Palifermin gegenüber 50 % im Kontrollarm. Dieser Unterschied erreichte mit $p=0,11$ noch keine statistische Signifikanz. Während jedoch im Paliferminarm die meisten Fälle einer frühen akuten GvHD dem Schweregrad 1 (*leicht*) zugeordnet werden konnten, zeigte sich für den Kontrollarm ein klares Überwiegen der Schweregrade 2 (*moderat*) und 3 (*schwer*). Unter ausschließlicher Betrachtung der akuten GvHD \geq Grad 2 steht einer Inzidenz von 12,5 % für Palifermin ein Anteil von 35 % im Kontrollarm gegenüber. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant ($p<0,05$).

Entsprechend der Studienplanung war für Tag +100 nach Transplantation eine zusätzliche Evaluation über das Vorhandensein einer weiterhin aktiven GvHD vorgesehen. Hier konnten sowohl hinsichtlich der Gesamtinzidenz (22,5 % Palifermin vs. 25 % Kontrolle) als auch in der Verteilung der einzelnen Schweregrade keine messbaren Unterschiede gefunden werden.

Zu beiden Erhebungszeitpunkten war eine GvHD der Haut die mit Abstand häufigste Manifestationsform. Während das klinische Bild der frühen akuten GvHD bis Tag +30 in beiden Gruppen zu $\geq 95\%$ von einer kutanen GvHD dominiert wurde, zeigte sich an Tag +100 immerhin bei ca. 20 % der Fälle auch eine klinisch relevante intestinale Manifestation. Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben sich nicht. Eine hepatische GvHD spielte über den gesamten Beobachtungszeitraum nur eine untergeordnete Rolle. So wurde bis Tag +30 in beiden Armen überhaupt keine hepatische GvHD beobachtet und auch an Tag +100 wurde lediglich 1 Fall einer Leberbeteiligung (Paliferminarm) dokumentiert.

6.2 Sicherheit

Die Applikation von Palifermin war grundsätzlich sicher. Eine Sofortreaktion, welche einen Abbruch der Therapie nach sich gezogen hätte, wurde bei keinem der 40 Patienten im Paliferminarm registriert. Insgesamt zeigte sich eine gute Compliance und alle Patienten hatten die mindestens 4 Gaben von Palifermin erhalten. Bei immerhin 37 Patienten (92,5 %) konnte auch die vollständige Dosis von 6 Gaben appliziert werden. Bereits nach den ersten 3 Gaben entwickelte die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine Proliferation der Mund-schleimhaut einschließlich der Zunge mit einer makroskopisch sichtbaren Dickenzunahme und Ausbildung einer weißlichen Epitheloberschicht. Diese Veränderungen wurden seitens der Patienten überwiegend als mild bis moderat eingestuft und hatten sich bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung vollständig zurückgebildet. Dennoch kam es bei einem Patienten nach der 4. Gabe von Palifermin zu einer massiven Schleimhautschwellung und einer ausgeprägten Hypersalivation, sodass dieser Patient die weiteren Gaben von Palifermin verweigerte. Der gleiche Patient entschied sich im Verlauf, die weitere Studienteilnahme abubrechen, und entzog sich auch der späteren Transplantationsnachsorge. Darüber hinaus entwickelten 2 weitere Patienten, welche alle 6 Gaben von Palifermin erhalten hatten, ebenfalls eine massive Schwellung der Mundschleimhaut und der Zunge. Beide Fälle wurden im Verlauf als Mukositis WHO Grad 4 klassifiziert, da die Schwellung den Patienten auch das Schlucken von Flüssigkeit unmöglich machte, obwohl zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung jemals Ulzerationen aufgetreten waren. Auch hier hatten sich bis zum Entlassungszeitpunkt die Veränderungen vollständig zurückgebildet.

Die Gabe von Palifermin hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Engraftment nach Transplantation (vgl. Abb. 7). Bis Tag +30 hatten sowohl im Palifermin- als auch im Kontrollarm 95 % der Patienten ihr neutrophiles Engraftment erreicht. Das mediane Engraftment lag bei 17 Tagen im Kontrollarm und bei 19 Tagen nach Gabe von Palifermin.

Gleichmaßen hatten jeweils 90 % der Patienten aus beiden Studienarmen an Tag +30 eine selbsterhaltende Thrombopoese über 20 Gpt/l. Das mediane thrombozytäre Engraftment zeigte mit 11 Tagen (Kontrolle) versus 12 Tagen (Palifermin) ebenfalls keinen messbaren Unterschied. Darüber hinaus hatte Palifermin keinen Einfluss auf den Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten während der Aplasiephase nach Transplantation (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3: Sicherheit von Palifermin

	Palifermin	Kontrolle	
Bluttransfusionen			
Erythrozytenkonzentrate (Mittelw. \pm SD)	8,7 \pm 6,1	8,1 \pm 7,4	n.s.
Thrombozytenkonzentrate (Mittelw. \pm SD)	9,9 \pm 9,2	9,3 \pm 11,3	n.s.
Zahl berichteter Nebenwirkungen			
CTCAE Grad 1-2 (AE)			
gesamt	415	220	n.s.
pro Patient	10,4	11,1	
CTCAE Grad 3-5 (SAE)			
gesamt	17	16	
pro Patient	0,4	0,8	p<0,01
Patienten mit SAE	10	12	
Therapiebedingte Mortalität Tag +100	0/39	3/20	
(%)	(0%)	(15%)	p<0,05
Gesamtüberleben Tag +360	30/39	15/20	
(%)	(74%)	(75%)	n.s.
Rezidive	12/39	3/20	
(%)	(31%)	(18%)	n.s.

Insgesamt wurden während des Beobachtungszeitraumes 415 Nebenwirkungen (adverse events, AE) der Schweregrade 1 (mild) und 2 (moderat) nach CTCAE im Paliferminarm und 220 AEs im Kontrollarm registriert. Die weit überwiegende Mehrheit der Nebenwirkungen konnte auf die myeloablative Konditionierung zurückgeführt werden und zeigte keine kausale Beziehung zu Palifermin. Ebenso fand sich kein messbarer Unterschied in der relativen Häufigkeit der AEs pro Patient zwischen den beiden Studienarmen. Diejenigen AEs, welche mit einer um 10 % höheren Häufigkeit für Palifermin beobachtet wurden, sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Hier zeigte sich in erster Linie das erwartete Überwiegen von Haut- und Schleimhautreaktionen. Ferner fand sich ein leichtes Überwiegen von neurologischen Störungen. Laborchemisch konnten keine Unterschiede im Verlauf von Transaminasen oder von Pankreasenzymen zwischen beiden Armen festgestellt werden.

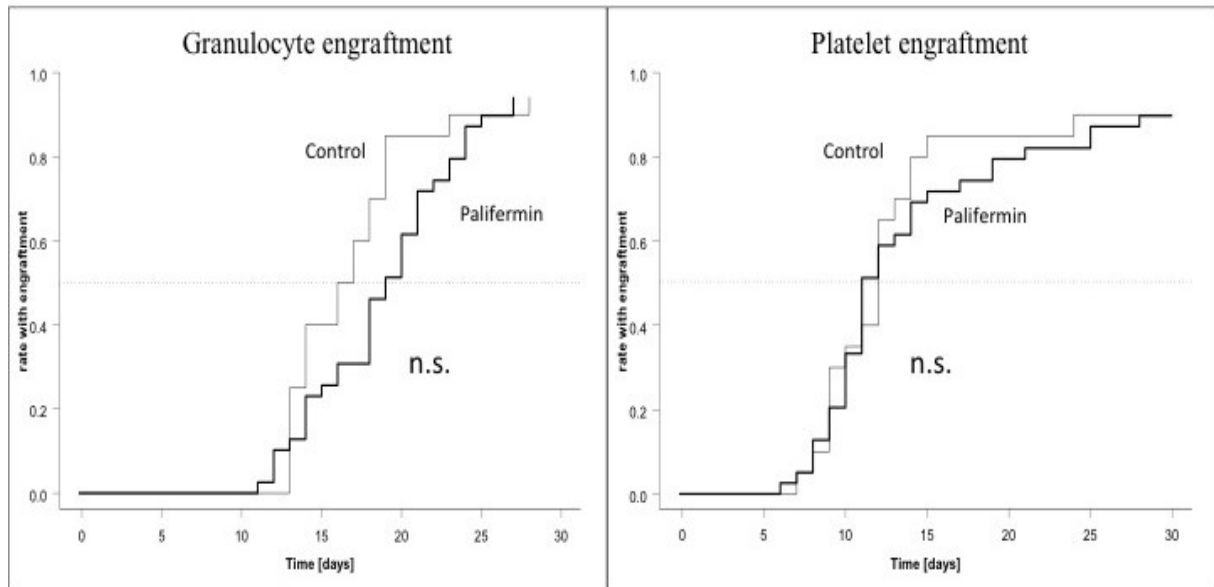


Abbildung 7: Verlauf hämatopoetisches Engraftment

links – neutrophiles Engraftment >0,5 Gpt/l, rechts – thrombozytäres Engraftment > 20 Gpt/l

In der Auswertung der berichteten Nebenwirkungen im Schweregrad 3 und höher (severe adverse events, SAE) stellte sich ein klarer Vorteil für Palifermin dar ($p < 0,01$). So waren nur für 10 von 40 Patienten im Paliferminarm (25 %) eine oder mehrere SAEs dokumentiert worden, während im Kontrollarm bei 12 von 20 Patienten (60 %) schwere Nebenwirkungen registriert wurden. Auch die meisten SAEs zeigen eine enge kausale Beziehung zur Konditionierung und der allogenen Transplantation (vgl. Tab. 5). Nur bei einem Patienten mit massiver Proliferation der Mundschleimhaut und damit einhergehender Hypersalivation und enoraler Parästhesie konnte eine direkte Kausalität zum Prüfmedikament hergestellt werden.

Tabelle 4: Nebenwirkungen (AEs) mit ≥ 5 % häufigerem Auftreten im Paliferminarm

	Palifermin	Kontrolle
Hautrötung (Erythem)	55 %	45 %
Hautjucken	32 %	5 %
Brennen der Haut	20 %	15 %
trockene Haut	10 %	5 %
sonstige Hautveränderungen	23 %	10 %
periphere sensorische Neuropathie	10 %	0 %
Tremor	8 %	0 %
Geschmacksveränderungen	7 %	0 %
Hyperglykämie	20 %	5 %
Schluckauf	14 %	5 %

Besonders auffällig ist der sehr hohe Anteil von Patienten mit einer schweren Sepsis im Kontrollarm, d. h. nachgewiesener Septikämie und schwerem Systemischen Inflammatorischem Response Syndrom (SIRS) einschließlich einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion. Während im Paliferminarm lediglich ein einzelner Fall registriert wurde, mussten im Kontrollarm 6 dokumentierte Fälle einer schweren Sepsis festgehalten werden ($p < 0,01$). Für die weiteren SAEs ergaben sich keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Tabelle 5: gemeldete Severe Adverse Events (SAE) nach Studienarm

Palifermin (n=40)	Kontrolle (n=20)
1 x Sepsis mit Organdysfunktion/ SIRS	6 x Sepsis mit Organdysfunktion / SIRS **
2 x Engraftmentsyndrom	2 x Engraftmentsyndrom
1 x gastrointestinale Blutung	1 x gastrointestinale Blutung
1 x Pneumonie / ARDS	1 x Pneumonie / ARDS
1 x akute GvHD Darm Grad 3	1 x akute GvHD Leber / Darm Grad 3
2 x Venenverschlusskrankheit Leber (VOD)	1 x anaphylaktoide Reaktion unter allogener Transplantation mit Blutgruppenwechsel
2 x hämorrhagische Zystitis (BK-Virus)	1 x akute Pankreatitis
1 x Angina pectoris	1 x Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TMA) und Venenverschlusskrankheit Leber (VOD)
1 x absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	1 x Somnolenz (ungeklärt)
1 x posteriores Encephalopathie Syndrom	1 x schwere Depression
1 x generalisierter Krampfanfall	
1 x massive enorale Schleimhautschwellung*	
1 x Hypersalivationssyndrom*	
1 x enorale Parästhesie*	

Legende Tabelle 5: * - gemeinsames Auftreten bei gleichem Patient

** - $p < 0,01$ Palifermin vs. Kontrolle

Der geringere Anteil an schwer verlaufenden Septikämien spiegelt sich schließlich auch in der therapiebedingte Mortalität (TRM) wieder. Alle Patienten im Paliferminarm überlebten bis Tag +100 nach Transplantation. Im gleichen Zeitraum gab es im Kontrollarm 3 Todesfälle ($p < 0,05$), die alle auf eine therapiebedingte Ursache zurückgeführt werden konnten:

- (1) Tod durch massive oropharyngeale Ulzerationen mit flächigen Schleimhautablösungen/ Atemwegsverlegung und nachfolgender respiratorischer Globalinsuffizienz sowie septischem Multiorganversagen an Tag +20.
- (2) Tod durch Multiorganversagen bei Enterococcus faecium Septikämie und systemische Herpes simplex Infektion an Tag +34.

- (3) Tod durch transplantationsassoziierte Mikroangiopathie (TMA) und klinischem Verdacht auf eine Venenverschlusskrankheit der Leber (VOD) an Tag +33.

Zum Beobachtungszeitpunkt 1 Jahr nach Transplantation lag das Gesamtüberleben bei 74 % im Paliferminarm und bei 75 % im Kontrollarm. Damit zeigte sich zwischen beiden Studienarmen für das Gesamtüberleben kein messbarer Unterschied. Im gleichen Zeitraum traten im Paliferminarm 12 Erkrankungsrezidive (31 %) auf, welche im Verlauf auch für 8 der 9 aufgetretenen Todesfälle als ursächlich anzusehen waren. Im Kontrollarm wurden dagegen nur 3 Rezidive (18%) registriert, von denen 2 auch zum Versterben der Patienten führten. Statistisch war das relative Überwiegen von Erkrankungsrezidiven im Paliferminarm nicht signifikant unterschiedlich. Darüber hinaus wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum für Palifermin kein Auftreten eines Zweittumors festgestellt.

7 Diskussion

7.1 Mukositis

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig die Wirksamkeit von Palifermin zur Prophylaxe der oralen Mukositis nach allogener Stammzelltransplantation in einer prospektiven, randomisierten Studie mit einer für alle Patienten einheitlichen Konditionierung auf Basis einer myeloablativen Ganzkörperbestrahlung. Bei einer erwarteten Inzidenz von ca. 80 % für das Auftreten einer schweren Mukositis \geq WHO Grad 3 lag im Kontrollarm die tatsächlich gemessene Inzidenz mit 75 % in etwa auf dem erwarteten Niveau. Demgegenüber wurde das Studienziel – eine Reduktion der schweren Mukositis \geq WHO Grad 3 um 30 Prozent – nicht erreicht. Stattdessen konnte nur ein Rückgang von 12,5 % beobachtet werden, welcher auch das gesetzte Signifikanzniveau nicht erreichte.

Langer et al. untersuchten die Wirksamkeit von Palifermin zur Mukositisprophylaxe an 30 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und unterschiedlichen Konditionierungsprotokollen im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe (Langner et al. 2008). Die Autoren beobachteten eine Reduktion der Mukositis \geq WHO Grad 3 um 16 Prozent, ohne dass ein statistisch signifikanter Unterschied gemessen werden konnte. Erst als zusätzlich die Mukositis WHO Grad 2 in die Auswertung eingeschlossen wurde, konnte auch statistisch eine signifikante Reduktion der Mukositis errechnet werden. In ebenfalls guter Übereinstimmung zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit berichteten die Autoren ferner von einem Rückgang der Mukositsdauer, einem geringeren Verbrauch an opiathaltigen Schmerzmitteln und einer signifikant verkürzten totalen parenteralen Ernährung.

Demgegenüber fanden Nasilowska-Adamska et al. einen hochsignifikanten Rückgang in der Inzidenz der oralen Mukositis \geq WHO Grad 3 von 43 % auf 13 % nach Gabe von Palifermin bei 53 Patienten nach hämatologischer Stammzelltransplantation (Nasilowska-Adamska et al. 2007). Auch hier erfolgte der Vergleich gegenüber einer historischen Kontrollgruppe. Methodisch schwierig ist des Weiteren, dass sowohl Patienten mit allogener als auch mit autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen waren und dass darüber hinaus 12 unterschiedliche Konditionierungsprotokolle einschließlich intensitätsreduzierter Konditionierungen (RIC) mit variabler Verteilung zwischen beiden Gruppen verabreicht wurden. In einer Subgruppenanalyse der 24 allogenen transplantierten Patienten blieb die signifikante Wirksamkeit von Palifermin weiterhin nachweisbar (\geq WHO Grad 3: 63 % vs. 21 %, $p < 0,01$). Auch hier berichteten die Autoren neben einer verminderten Mukositisdauer von einer signifikant

verringerten Notwendigkeit für eine opiatbasierte Schmerztherapie und eine totale parenterale Ernährung.

Eine pädiatrische Fallkontrollstudie verglich die Wirksamkeit von Palifermin gegenüber einer regelmäßigen Mundspülung mit Benzydaminhydorchlorid an jeweils 20 Kindern im Alter zwischen 7 und 16 Jahren nach myeloablativer Ganzkörperbestrahlung und nachfolgender allogener Stammzelltransplantation aufgrund einer akuten lymphatischen Leukämie (Lauritano et al. 2014). Die Inzidenz einer oralen Mukositis \geq WHO Grad 3 wies mit 25 % vs. 55 % einen deutlichen Vorteil für Palifermin auf, verfehlte aber mit $p=0,154$ ein statistisch signifikantes Ergebnis. Auch hier zeigten sich die Dauer der Mukositis und die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung signifikant verkürzt ($p<0,01$).

Eine randomisierte Phase I/II Studie zur Dosisfindung von Palifermin schloss insgesamt 69 Patienten mit Gabe von Palifermin in 3 unterschiedlichen Kohorten und 31 Patienten mit Gabe eines Placebos ein. Die Patienten in den Verumarmen erhielten Palifermin in Tagesdosen von entweder 40 $\mu\text{g/kg}$ oder 60 $\mu\text{g/kg}$ an jeweils 3 Tagen vor Konditionierungs-start sowie an jeweils 3, 6 oder 9 Tagen nach allogener Stammzelltransplantation (Blazar et al. 2006). Unabhängig von Tagesdosis und Anzahl der Gaben beobachteten die Autoren einen Rückgang der Mukositis \geq WHO Grad 3 von 100 % in der Placebogruppe auf 81 % nach Palifermingabe ($p<0,05$), wenn die Patienten eine Konditionierung mit 13,2 Gy Ganzkörper-bestrahlung und 120 mg/kg Cyclophosphamid erhalten hatten. Hingegen fand sich nach einer weniger intensiven Konditionierung mit Busulfan (16 mg/kg) und Cyclophosphamid (120 mg/kg) mit 50 % (Placebo) vs. 44 % (Palifermin) kein messbarer Unterschied im Auftreten einer schweren Mukositis.

Diese Beobachtung wird gestützt von einer retrospektiven Analyse an 251 Patienten, von denen 154 mit Palifermin behandelt worden waren. Hier berichteten die Autoren nach Gabe von Palifermin über einen signifikanten Rückgang der totalen parenteralen Ernährung, der patientenseitig kontrollierten Schmerztherapie sowie der Dauer des stationären Aufenthaltes nach einer allogenen Transplantation mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung in einer Dosis von 13,75 Gy. Keine Unterschiede ergaben sich hingegen nach einer Busulfan-basierten Konditionierung mit alleiniger Chemotherapie. Leider waren in dieser retrospektiven Auswertung keine Messdaten zu Häufigkeit oder Schweregrad einer Mukositis verfügbar (Goldberg et al. 2013).

Ferner konnte Palifermin in einer retrospektiven, monozentrischen Analyse anhand der Krankenakten von 99 allogenen transplantierten Patienten nach myeloablativer Ganzkörperbestrahlung (13,2 Gy) zwar nicht die Gesamtinzidenz für das Auftreten einer Mukositis, wohl

aber deren Schweregrad und die Notwendigkeit zur Supportivtherapie gegenüber einer historischen Kontrollgruppe mit gleichem Konditionierungsprotokoll signifikant reduzieren (Nguyen et al. 2015).

Ungeachtet aller methodischen Schwierigkeiten unterstreichen die zitierten Arbeiten die protektive Wirkung von Palifermin zur Prophylaxe einer Mukositis nach allogener Stammzelltransplantation insbesondere nach einer myeloablativen Konditionierung unter Einschluss einer Ganzkörperbestrahlung. Dennoch bleibt die beobachtete Effektstärke deutlich hinter der Wirksamkeit zurück, wie sie im Rahmen der Phase III Zulassungsstudie von Palifermin für die autologe Stammzelltransplantation beschrieben wurde (Spielberger et al. 2004).

Im Gegensatz zur autologen Transplantation, in der die Entstehung einer Mukositis nahezu ausschließlich auf die zytotoxische Konditionierung zurückgeführt werden kann, ergeben sich für die allogene Transplantation weitere Ursachen, welche die Ausbildung oder Schweregradzunahme einer bereits bestehenden Mukositis weiter vorantreiben. So besteht für die allogene Transplantation die dringende Notwendigkeit einer wirksamen Immunsuppression zur Vermeidung einer Transplantatabstoßung sowie zur Prophylaxe einer Graft-versus-Host Erkrankung (Apperley und Masszi 2012). Darüber hinaus trägt auch die Entstehung einer enoralen GvHD zur Ausbildung von Erosionen und Ulzerationen der Mundschleimhaut bei (Ferrara et al. 2009).

Unabhängig von einer verzögerten Wundheilung unter laufender Immunsuppression kann auch die immunsuppressive Therapie selbst die Entstehung einer Mukositis auslösen oder verstärken, insbesondere die Gabe von Methotrexat (MTX). Zwar besitzt die Kombination von Ciclosporin und MTX hinsichtlich der Entstehung einer schweren akuten GvHD sowie des Gesamtüberlebens nach allogener Transplantation einen eindeutigen Vorteil gegenüber einer alleinigen Immunsuppression mit Ciclosporin (Storb et al. 1986), doch führt die Hinzunahme von niedrig dosiertem MTX in das Regime der Immunsuppression auch zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der schweren, ulzerativen Mukositis von 7 % ohne MTX auf 50 % mit MTX (Cutler et al. 2005). In der aktuellen Arbeit musste bei 45 % der Patienten im Palifermin- und bei 55 % der Patienten im Kontrollarm die geplante Gabe von 4 Einzeldosen MTX bis einschließlich Tag +11 aufgrund einer bereits bestehenden schweren Mukositis ausgesetzt oder zumindest reduziert werden (vgl. Tab. 2).

Darüber hinaus muss auch für die Kombination von MTX und Palifermin von entscheidenden pathophysiologischen Interaktionen ausgegangen werden. Die Gabe von Palifermin führt zu einer raschen Proliferation aller Zellen epithelialen Ursprungs, welche den FGFR2-IIIb Rezeptor exprimieren (Rubin et al. 1995, Potten et al. 2001, Potten et al. 2002). Da Zellen mit

starker Teilungsaktivität eine hohe Vulnerabilität für zytotoxische Medikamente besitzen, sollte die simultane Gabe von Palifermin mit zytotoxischen Substanzen dringend vermieden werden (Beaven und Shea 2006, Radtke und Kolesar 2005). Entsprechend sah das aktuelle Studiendesign zwischen den ersten 3 Gaben von Palifermin und dem Beginn der Ganzkörperbestrahlung einen Mindestabstand von 24 Stunden vor und auch zwischen der letzten Gabe von Cyclophosphamid und dem Wiederbeginn der Therapie mit Palifermin nach Transplantation war ein Intervall von mindestens 48 Stunden eingeplant (vgl. Abb. 2). Die weiteren Gaben von Palifermin erfolgten dann im täglichen Wechsel mit MTX, sodass niemals Palifermin am gleichen Tag mit MTX verabreicht wurde.

Da für diese alternierenden Gaben bislang keine Untersuchungsergebnisse vorliegen, kann eine mögliche Interaktion dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden. In einem Tiermodell (Ratte) konnte eine Vorbehandlung mit KGF-1 die Entstehung einer Mukositis des Dünndarmes nach MTX-basierter Chemotherapie nicht verhindern (Gibson et al. 2002). Ebenso legen präklinische Studien an Mäusen nahe, dass auch die protektive Wirkung von KGF-1 auf die epithelialen Zellen des Thymus gegenüber einer zytotoxischen Therapie durch Hinzunahme von MTX unterdrückt wird (Rossi et al. 2002, van der Velden et al. 2009). Damit bestehen gute Gründe für die Annahme, dass die Gabe von MTX als Teil der GvHD- Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation die protektive Wirkung von Palifermin auf die Mundschleimhaut unterdrücken oder wenigstens herabsetzen kann.

Unabhängig von dem beschriebenen Interaktionen sowie Problemen mit dem optimalen Dosierungszeitpunkt von Palifermin bestehen auch hinsichtlich der Dosierungsstärke erhebliche Unsicherheiten. Jagasia et al. untersuchten die Wirksamkeit von Palifermin an 155 Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und einer 1:1 Randomisierung zwischen Palifermin und Placebo. Es waren mehrere Protokolle zur Konditionierung zugelassen, wovon in beiden Armen ca. 50 % der Patienten eine myeloablative Ganzkörperbestrahlung erhielten. Die GvHD-Prophylaxe bestand aus entweder Ciclosporin A oder Tacrolimus sowie jeweils der niedrig dosierten Gabe von MTX an den Tagen 1, 3, 6 und 11. In Anlehnung an das zugelassene Dosierungsprotokoll wurden die ersten 3 Gaben von Palifermin mit jeweils 60 µg/kg vor Beginn der Konditionierung verabreicht. Abweichend zum Protokoll erfolgte dann die weitere Gabe von Palifermin häufig noch vor der Transplantation in einer einzelnen Dosis von 180 µg/kg mit einem Mindestabstand von jeweils 24 Stunden zur letzten zytostatischen Therapie und vor der ersten Gabe von MTX. Dieses Vorgehen sollte möglichen Interaktionen zwischen MTX und Palifermin vorbeugen. Entgegen den Erwartungen führte dieses Applikationsschema zu einem messbaren, wenn auch nicht signifikanten Anstieg der Mukositis \geq Grad 3 von 73 %

auf 81 % nach Gabe von Palifermin. Hinsichtlich der Notwendigkeit einer opiathaltigen Schmerztherapie oder einer totalen parenteralen Ernährung ergaben sich keine Unterschiede (Jagasia et al. 2012).

Widersprüchliche Befunde ergaben sich auch für den Einsatz von Palifermin im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit hochdosiertem Melphalan (140 bis 200 mg/m²). Kobbe et al. verabreichten einen 3-tägigen Kurs von jeweils 60 µg/kg Palifermin pro Tag mit einem Abstand von 48 Stunden vor der ersten Gabe von Melphalan und verzichteten auf weitere Gaben von Palifermin nach Transplantation. In dem retrospektiven Vergleich von 67 Patienten mit Palifermin gegenüber einer früheren Kohorte von 42 Patienten zeigte sich jeweils ein signifikanter Rückgang in der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung, im Verbrauch von opiathaltigen Schmerzmitteln sowie in der stationären Behandlungsdauer für die mit Palifermin behandelten Patienten (Kobbe et al. 2010).

Unter Verwendung des gleichen Applikationsschemas von Palifermin 48 Stunden vor Gabe von hochdosiertem Melphalan mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation berichteten Blijlevens et al. ebenfalls über einen Rückgang der oralen Mukositis im Schweregrad 3 und 4 nach WHO auf 24 % gegenüber einer Inzidenz von 37 % nach Gabe eines Placebos. Diese prospektiv randomisierte Studie mit insgesamt 281 Patienten umfasste einen dritten Studienarm, der analog zum zugelassenen Dosierungsschema 3 weitere Gaben Palifermin (60 mg/kg) an den Tagen 0, +1 und +2 nach Transplantation vorsah. Entgegen den Erwartungen fiel die Inzidenz der schweren Mukositis \geq WHO Grad 3 nicht weiter ab, sondern stieg stattdessen wieder auf 38 % an. Wenngleich die gefunden Unterschiede für die Schwere der Mukositis kein statistisch signifikantes Niveau erreichten, so fiel in der Auswertung der sekundären Studienziele doch auf, dass für Patienten mit insgesamt 6 Gaben Palifermin die Notwendigkeit und die Dauer für eine totale parenterale Ernährung gegenüber dem Placeboarm von 40 % auf 61% bzw. von 4 Tagen auf durchschnittlich 8 Tage anstieg (jeweils $p < 0,01$). Als Ursache für die unerwartete Verschlechterung der Mukositis wird ein suboptimales Timing der weiteren Palifermingaben zu früh nach Transplantation und zu dicht an den vorausgegangenen Gaben diskutiert (Blijlevens et al. 2013).

Ebenso entwickelten in einer kleinen Pilotstudie mit jeweils 3 Gaben von Palifermin vor und nach einer hochdosierten Therapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation 4 von 5 Patienten eine Mukositis WHO Grad 3 oder 4, während nur 1 von 5 Patienten ohne Palifermin eine Mukositis Grad 3 aufwies (Verhagen et al. 2009). Die Autoren verwiesen darauf, dass in der Konditionierung mit Melphalan das Intervall zwischen den beiden Paliferminblöcken vor und nach Konditionierung mit nur 3 Tagen deutlich kürzer war als in der

Phase III Studie von Spielberger et al. 2004, und fordern eine Abkehr von festen Dosen und Applikationszeitpunkten hin zu einer flexibleren Anpassung der Palifermingaben an des jeweilige Konditionierungsprotokoll.

In einer retrospektiven Studie zur autologen Stammzelltransplantation mit 32 Patienten, welche entweder nach dem BEAM-Protokoll (23 Patienten) oder mit Hochdosis Melphalan konditioniert wurden, lag zwischen den beiden 3-Tages-Blöcken von Palifermin in der Standarddosis von 60 µg/kg/d ein Abstand von im Mittel 6 Tagen. Hier konnte im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe ein Rückgang der schweren Mukositis \geq WHO Grad 3 von 48 % in den Kontrollen auf 13 % nach Palifermin ($p < 0,01$) beobachtet werden (Horsley et al. 2007).

Vor diesem Hintergrund sind weitere Studien zum optimalen Dosierungsregime von Palifermin in Abhängigkeit von der jeweiligen Konditionierung dringend notwendig, bevor sichere Schlüsse über die Wirksamkeit von Palifermin zur Prophylaxe der Mukositis getroffen werden können (van der Velden et al. 2009). Der erste Zyklus von 3 Gaben zu je 60 µg/kg mit ausreichendem Sicherheitsabstand vor Konditionierungsbeginn ist unumstritten und in seiner Wirksamkeit und Sicherheit gut belegt. Unsicherheit besteht jedoch hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes für den zweiten Zyklus nach Abschluss der Konditionierung und bezüglich möglicher Interaktionen mit der laufenden Immunsuppression, insbesondere mit MTX.

7.2 Graft-versus-Host Erkrankung

Trotz großer Anstrengungen zur Auswahl HLA-identer Spender und konsequenter Regime zur Prophylaxe der Graft-versus-Host Erkrankung entwickeln ca. 40 % der Patienten mit einem HLA-identen Familienspender und bis zu 70 % der Patienten mit einem HLA-gematchten Fremdspender eine akute GvHD (Kröger und Zander 2008). Damit bleibt die akute GvHD die wichtigste Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation und ist für 15 % bis 30 % der Todesfälle nach Transplantation verantwortlich (Ferrara et al. 2009). Ferner gilt die akute GvHD als wichtigster Risikofaktor für die spätere Ausbildung einer chronischen GvHD mit den entsprechenden Folgen für die Morbidität und Mortalität der Patienten (Apperley und Masszi 2012). Pathophysiologisch ist für die Entstehung einer akuten GvHD der Zusammenhang zwischen einer strahlentherapiebedingten intestinalen Mukositis mit Ausbildung eines proinflammatorischen Zytokinprofils und der Proliferation allo-reaktiver T-Zellen gut belegt (Hill et al. 1997).

In Studien an präklinischen Modellen konnte KGF-1 seine protektive Wirkung hinsichtlich einer intestinalen Mukositis sowohl nach strahlentherapieinduzierter als auch nach

chemotherapieinduzierter Schädigung unter Beweis stellen (Farrell et al. 1998, Borges et al. 2006). In unterschiedlichen Mausmodellen zur allogenen Transplantation konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass KGF-1 nicht nur die Integrität der intestinalen Schleimhaut schützt, sondern auch wirksam der akuten GvHD entgegentritt (Panoskaltsis-Mortari et al. 1998, Vanclee et al. 2005). Dieser immunmodulierende, anti-GvHD gerichtete Effekt beruht nicht allein auf der schleimhautprotektiven Wirkung von KGF-1 (Panoskaltsis-Mortari et al. 2000) und soll trotz wirksamer Kontrolle der GvHD den therapeutisch gewünschten Graft-versus-Leukämie Effekt (GvL) nicht unterdrücken (Krijanovski et al. 1999).

Im Gegensatz zu diesen vielversprechenden präklinischen Modellen konnte bislang jedoch in keiner klinischen Studie für Palifermin ein wirksamer und dauerhafter anti-GvHD Effekt am Menschen nachgewiesen werden (Vadhan-Raj et al. 2013). Der Hauptunterschied zwischen den klinischen Studien und den präklinischen Modellen besteht darin, dass im Gegensatz zu den klinischen Studien die oben beschriebenen Mausmodelle zur allogenen Transplantation gezielt ein HLA-mismatch zur Induktion einer GvHD beinhalteten und außer der Gabe von Palifermin keine weitere GvHD-Prophylaxe durchgeführt wurde.

In der frühen Phase I/II-Studie zur Dosisfindung von Palifermin konnten Blazar et al. keinen Unterschied in der kumulativen Inzidenz der akuten GvHD Grad 2-4 sowie Grad 3-4 bis Tag +100 nach Transplantation zwischen Palifermin und Placebo feststellen. Anzumerken ist, dass in dieser Studie nur Patienten mit einem HLA-identen Familienspender zugelassen waren und von den insgesamt 100 Patienten nur 14 mit dem aktuell zugelassenen Dosierungsschema von Palifermin behandelt worden waren. Die GvHD-Prophylaxe bestand standardmäßig aus einem Calcineurin-Inhibitor und niedrig dosiertem MTX (Blazar et al. 2006). In einer späteren Follow-up Untersuchung konnte ebenfalls kein Unterschied in der kumulativen 2-Jahres-Inzidenz für eine chronische GvHD oder dem Gesamtüberleben festgestellt werden. Die Autoren folgern daraus, dass Palifermin zwar die frühe Mukositis nach einer allogenen Transplantation abzuschwächen vermag, langfristig aber keinen Effekt auf die GvHD und das Gesamtüberleben besitzt (Levine et al. 2008).

Die Studie von Langer et al. umfasste Patienten mit HLA-identen Familienspendern und HLA-gemachten Fremdspendern und eine Immunsuppression mit Ciclosporin und MTX. Auch hier zeigten sich in der kumulativen Inzidenz der akuten GvHD bis Tag +100 mit 31 % vs. 30 % (GvHD Grad 2-4) bzw. 17 % vs. 20 % (GvHD Grad 3-4) keine erkennbaren Unterschiede zwischen der Studiengruppe und einem früheren Vergleichskollektiv (Langner et al. 2008). Ebenso fanden Goldberg et al. keinen erkennbaren Effekt auf die kumulative Inzidenz der akuten und der chronischen GvHD bis 12 Monate nach Transplantation zwischen Palifermin

und einer früheren Vergleichsgruppe. Auffällig in dieser Studie war die insgesamt sehr niedrige Gesamtinzidenz der GvHD von deutlich unter 20 % innerhalb des 12-monatigen Beobachtungszeitraumes nach allogener Transplantation. Das Transplantationsregime sah anstelle einer Immunsuppression eine vollständige T-Zell-Depletion des Transplantates vor (Goldberg et al. 2013).

Mit dem veränderten Applikationsschema von Palifermin mit 3 Gaben à 60 µg/kg vor Start der Konditionierung und der einmaligen Gabe weiterer 180 µg/kg nach Ende der Konditionierung beobachteten Jagasia et al. eine Inzidenz der schweren akuten GvHD Grad 3-4 bei 16 % bzw. 17 % der Patienten (Palifermin vs. Placebo). Unter Einschluss der akuten GvHD Grad 2 stieg die Gesamtinzidenz der akuten GvHD sogar von 40 % auf 58 % nach Gabe von Palifermin an (Jagasia et al. 2012). Dieser Befund unterstreicht erneut den Einfluss des Dosierungsschemas auf die Wirksamkeit von Palifermin.

Die retrospektive Studie von Nasilowska-Adamska et al. umfasste zwar 14 verschiedene Konditionierungsprotokolle, besaß hingegen jedoch eine einheitliche GvHD-Prophylaxe bestehend aus Ciclosporin A und niedrig dosiertem MTX unter Hinzunahme von Antithymocytenglobulin (ATG) im Falle einer Fremdspendertransplantation. Im Gegensatz zu den bisher zitierten Studien untersuchten die Autoren das Auftreten einer GvHD nicht nur als kumulative Inzidenz, sondern zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Transplantation. Die erste Erhebung erfasste die Entwicklung einer frühen akuten GvHD noch während des stationären Aufenthaltes vor Entlassung aus dem Krankenhaus. Hier konnte unabhängig vom Schweregrad eine akute GvHD bei 25 % der Patienten nach Palifermingabe und bei 50 % der Patienten in der Kontrollgruppe festgestellt werden. Mit $p=0,14$ war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant, doch zeigte sich in der weiteren Analyse, dass in der Kontrollgruppe signifikant häufiger eine Beteiligung von Darm und Leber festgestellt wurde, während in der Palifermingruppe eine milde Form einer reinen Haut-GvHD überwog (Nasilowska-Adamska et al. 2007). Eine spätere Auswertung aus den Nachsorgedaten dieser Patienten belegt für die Inzidenz der akuten GvHD bis Tag +100 einen leichten Vorteil für Palifermin mit 28 % versus 38 % ohne Erreichen einer statistischen Signifikanz. Dieser Trend setzte sich für die chronische GvHD auch in einem Follow-up nach 3 Jahren mit 41 % (limited cGVHD 18 % und extended 23%) für Palifermin versus 54 % (limited 26 % und extended 28 %) durch, ohne jedoch signifikant zu werden (Nasilowska-Adamska et al. 2011). Dies hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben beider Gruppen.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten einer akuten GvHD innerhalb der ersten 30 Tage und dann an Tag +100 erfasst (vgl. Abb. 6). In guter Übereinstimmung mit der zuletzt

zitierten Arbeit ergab sich ein signifikanter Vorteil für Palifermin hinsichtlich des frühen Auftretens einer akuten GvHD \geq Grad 2. Dieser Vorteil war 100 Tage nach Transplantation nicht mehr anzutreffen.

In Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und der Literatur ergibt sich folgendes Bild. Die anti-GvHD gerichtete Wirkung von Palifermin lässt sich nur früh nach Transplantation erkennen. Zu einem späteren Erhebungszeitpunkt oder bei Erfassung einer kumulativen Inzidenz über einen längeren Zeitraum hinweg wird der GvHD-protective Effekt von Palifermin durch die Wirksamkeit einer GvHD-gerichteten Prophylaxe oder Therapie überspielt.

7.3 Sicherheit

Die Gabe von Palifermin war sicher und 37 von 40 Patienten (92,5%) konnte die vollständige Zahl aller 6 geplanten Dosen von Palifermin verabreicht werden. Zwei Patienten hatten die 6. und letzte Gabe nicht erhalten. In einem Fall hatte dies keinen medizinischen Grund, sondern war von der betreuenden Pflegekraft schlicht vergessen worden. Im anderen Fall fehlte die Dokumentation der Gabe ebenso wie ein Hinweis darauf, ob oder warum Palifermin nicht verabreicht wurde.

Am zweiten oder dritten Tag nach der ersten Gabe von Palifermin noch vor Beginn der Konditionierungstherapie zeigte sich bei der weit überwiegenden Mehrheit der Patienten eine Dickenzunahme der Mundschleimhaut einschließlich der Zunge sowie der Lippen und es bildet sich eine weißliche, bisweilen lederartige Oberschicht auf der Schleimhaut aus. Diese Dickenzunahme und weißliche Färbung der Schleimhaut nach Gabe von Palifermin sind vielfach vorbeschrieben (Beaven und Shea 2007, Lerman und Treister 2010, Blijlevens et al. 2013) und lassen sich selbst nach Einmaldosierung von Palifermin bei 72 % der Patienten nachweisen (Vadhan-Raj et al. 2010). Sie entspricht der unmittelbaren Medikamentenwirkung von Palifermin als rekombinantem Keratinozytenwachstumsfaktor und Studien zur Pharmakodynamik von Palifermin an gesunden Freiwilligen zeigen die höchste Proliferationsrate der epithelialen Zellen der Mundschleimhaut ca. 48 Stunden nach Applikation (Zia-Amirhosseini et al. 2006). Die beschriebene Schleimhauthypertrophie wurde von den meisten Patienten als mild bis moderat eingestuft und war in guter Übereinstimmung mit der Literatur in allen Fällen vollständig reversibel (Vadhan-Raj et al. 2010, Meropol et al. 2003, Spielberger et al. 2004, Zia-Amirhosseini et al. 2006).

Unterschiedliche Berichte liegen für das subjektive Empfinden und die Funktion der hypertrophierten Mundschleimhaut vor. Parallel zur objektiven Beurteilung der Mukositis in

der Studie von Spielberger et al. 2004 erfolgte auch eine Erhebung zur subjektiven Einschätzung der Funktion mit Hilfe von Fragebögen. Bei repräsentativem Rücklauf der Fragebögen berichteten die Patienten über eine signifikante Verbesserung von Schlucken, Essen und Trinken, Sprechen sowie Schlafen nach Gabe von Palifermin im Vergleich gegenüber einem Placebo (Stiff et al. 2006). Demgegenüber wird an anderer Stelle von einer Zunahme von Schluckbeschwerden (Dysphagie) aufgrund der Schleimhautschwellungen berichtet (Meropol et al. 2003, Henke et al. 2011). Auch in der aktuellen Studie sind 2 Patienten dokumentiert, die alle 6 Gaben von Palifermin erhalten hatten und später als Mukositis WHO Grad 4 dokumentiert wurden, weil aufgrund der starken Schleimhautschwellung auch die orale Aufnahme von Flüssigkeit nicht mehr möglich war, obwohl bei Inspektion der Mundhöhle und des Rachenraumes keine Ulzerationen gefunden werden konnten.

Ein weiterer Patient verweigerte aufgrund der gleichen Beschwerden die weitere Medikation mit Palifermin nach der 4. Gabe und wurde im Verlauf ebenfalls als Grad 4 Mukositis gewertet. Bei den anderen 39 Patienten im Paliferminarm (97,5 %) traten keine Palifermin-bezogenen Reaktionen auf, welche zu einem Abbruch der Studienmedikation geführt hätten. Frühe Phase I-Studien zur Dosisfindung belegen eine sehr gute Verträglichkeit von Palifermin. So wurde bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation und einer Palifermintagesdosis von 60 µg/kg das Auftreten einer dosislimitierenden Toxizität nur bei Patienten beobachtet, welche mehr als 8 Gaben von Palifermin erhalten hatten (Blazar et al. 2006). Bei gesunden Freiwilligen konnte für aufsteigende Einzeldosen von Palifermin von 60 bis 250 µg/kg eine dosisabhängige Zunahme der epithelialen Proliferation gezeigt werden. Auch bis zur Höchstdosis von 250 µg/kg traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf (Zia-Amirhosseini et al. 2006). Ebenso konnten auch bei 27 pädiatrischen Patienten mit allogener Stammzelltransplantation im Alter zwischen 1 und 16 Jahren und Applikation von jeweils 3 Gaben Palifermin vor und nach Konditionierung in Dosierungen von jeweils 40, 60 oder 80 µg/kg keine dosislimitierenden Toxizitäten gefunden werden. Lediglich bei 2 Patienten in der 80 µg/kg-Kohorte zeigte sich die Schleimhauthypertrophie der Mund- und Rachenhöhle mit Ausbildung weißlicher Plaques soweit fortgeschritten, dass sie schließlich als unerwünschte Arzneimittelwirkung (AE) gewertet wurde (Morris et al. 2016).

Unter den beobachteten AE mit einem gehäuftem Auftreten im Paliferminarm zeigte die vorliegende Arbeit ein deutliches Überwiegen von Hautreaktionen (vgl. Tab. 4). Angesichts der proliferationsfördernden Wirkung von Palifermin auf Epithelzellen entspricht dies dem zu erwartenden Nebenwirkungsspektrum. Daneben fand sich ein gehäuftes Auftreten von sensiblen und sensorischen Störungen, welche zusammen mit den Hautreaktionen in früheren

Studien ebenfalls schon berichtet wurden (Spielberger et al. 2004, Nasilowska-Adamska et al. 2007, Langner et al. 2008, Vadhan-Raj et al. 2010). Für ein gesteigertes Auftreten von Hyperglykämien findet sich in der Literatur bislang lediglich ein entsprechender Beleg mit einer Inzidenz von 21 % für Palifermin vs. 8 % nach Placebo (Jagasia et al. 2012), passend zu den 20 % vs. 5 % in der aktuellen Arbeit. Stattdessen verweisen zahlreiche Arbeiten auf einen Anstieg der Pankreasenzyme Amylase und Lipase nach Gabe von Palifermin (Vadhan-Raj et al. 2010, Henke et al. 2011, Zia-Amirhosseini et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit konnten keine Unterschiede für Amylase und Lipase zwischen beiden Studienarmen gefunden werden und der einzige dokumentierte Fall einer akuten Pankreatitis trat nicht nach Palifermin sondern im Kontrollarm auf.

Passend zu früheren Berichten (Jagasia et al. 2012, Langner et al. 2008, Blazar et al. 2006) hatte die Gabe von Palifermin keinen Einfluss auf das neutrophile und thrombozytäre Engraftment nach Transplantation. Ebenso ergaben sich keine Unterschiede im Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten zwischen beiden Armen (vgl. Tab. 3).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen zeigte sich hingegen in der Auswertung der schweren Nebenwirkungen (SAE). So war die Zahl der SAEs pro Patient im Kontrollarm gut doppelt so hoch wie nach Gabe von Palifermin. Auffällig ist dabei vor allem das gehäufte Auftreten einer schweren Sepsis mit vorhandener Organdysfunktion (Angus und van der Poll 2013) im Kontrollarm mit 6 Fällen, von denen 2 einen tödlichen Ausgang nahmen. Demgegenüber wurde nur 1 schwere Sepsis nach Gabe von Palifermin beobachtet (vgl. Tab. 5). In eine retrospektiven Subgruppenanalyse von 34 Patienten, welche alle vom Universitätsklinikum Jena in die Studie rekrutiert wurden, lag der Anteil von Patienten mit positiven Blutkulturen bei 35 % im Paliferminarm und bei 55 % im Kontrollarm (Schmidt et al. 2014). Im Erregerspektrum zeigte sich ein klares Überwiegen von typischen Hautkeimen und Darmbakterien, besonders *Escherichia coli* und Enterokokken. Dies kann als Hinweis auf eine endogene Infektion durch Translokation gewertet werden. Die geringe Infektionsrate im Interventionsarm legt damit auch eine protektive Wirkung von Palifermin auf die intestinale Mukosits nahe.

Ulzerationen mit Verlust der Schleimhautintegrität müssen als zentrale Ursache für eine bakterielle Translokation in die Blutbahn angesehen werden (Balzan et al. 2007, Lark et al. 2001). Dabei kommt neben dem Mund vor allem der Barrierefunktion der Darmschleimhaut eine besondere Rolle zu. Unter Verwendung eines intestinalen Resorptionstestes konnte für Patienten mit autologer Stammzelltransplantation und Konditionierung nach dem BEAM-Protokoll gezeigt werden, dass Palifermin die Integrität der Darmschleimhaut zu schützen

vermag (Johansson et al. 2009). Ebenso zeigte sich in einer weiteren Studie an Patienten mit myeloablativer, chemotherapiebasierter Konditionierung und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation nach Gabe von Palifermin neben einem Rückgang der oralen Mukositis auch eine deutliche Verbesserung der intestinalen Mukositis gegenüber einer Kontrollgruppe. Die Beurteilung der intestinalen Mukositis erfolgte jeweils durch eine Kapselendoskopie. Dabei konnten die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der intestinalen Mukositis und dem Auftreten einer dokumentierten Infektion herstellen (Tsirigotis et al. 2008).

Auch Spielberger et al. berichten von einer geringeren Rate an systemischen Infektionen mit positiven Blutkulturen und febrilen Neutropenien nach Gabe von Palifermin (Spielberger et al. 2004). Interessanterweise hatte Palifermin in der aktuellen Studie trotz der geringeren Rate an schweren Infektionen keinen Einfluss auf die Inzidenz und die Dauer einer febrilen Neutropenie.

Stattdessen ergab sich ein klarer Vorteil für Palifermin für die therapiebedingte Mortalität (TRM). Während bis zum Tag +100 alle Patienten im Paliferminarm überlebten, kam es im Kontrollarm zu 3 dokumentierten Todesfällen ($p < 0,05$), von denen 2 auf eine infektiöse Ursache zurückgeführt werden konnten. Dieser Unterschied verschwindet in der Auswertung nach einem Jahr mit einem identischen Gesamtüberleben in beiden Gruppen (74 % vs. 75%). Die Rate an Erkrankungsrezidiven im Paliferminarm zeigt sich tendenziell, nicht aber signifikant erhöht. Dies geht möglicherweise eher auf den geringeren Anteil von Komplettremissionen im Paliferminarm, als auf die Wirkung des Studienmedikaments zurück.

Auch Nguyen et al. sahen einen leichten Vorteil im frühen Gesamtüberleben nach allogener Transplantation und Gabe von Palifermin. Im längeren Follow-up verschwindet dieser Vorteil wieder (Nguyen et al. 2015). In Langzeitauswertungen von Studien mit allogener Transplantation hatte Palifermin sowohl keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, als auch auf die Inzidenz und den Schweregrad einer chronischen GvHD (Goldberg et al. 2013, Nasilowska-Adamska et al. 2011, Levine et al. 2008). Diese Ergebnisse werden auch von einer Registerauswertung an 210 allogenen transplantierten und mit Palifermin behandelten Kindern gegenüber einer Kontrollkohorte von über 600 Kindern bestätigt (Saber et al. 2016). Bislang ergeben sich keine sicheren Hinweise für das Auftreten von Zweitneoplasien nach Therapie mit Palifermin.

7.4 Kritik und Einschränkungen

Die aktuelle Arbeit wurde als prospektive, randomisierte und multizentrische Studie mit einer einheitlichen Konditionierung für beide Studienarme geplant. Dennoch ergeben sich in der Studienplanung und der Durchführung einige Limitationen.

So ging die Fallzahlkalkulation für den primären Studienendpunkt von einer Reduktion der schweren oralen Mukositis \geq WHO Grad 3 um 30 % aus und errechnete dafür eine Mindestfallzahl von 81 auswertbaren Patienten. Das Rekrutierungsziel wurde daher auf 90 Patienten zur Kompensation möglicher Drop-outs festgelegt. Beide Ziele konnten nicht erreicht werden. Letztendlich gelang trotz einer Verlängerung des geplanten Rekrutierungs-zeitraumes um 21 Monate nur der Einschluss von 60 Patienten. Als ursächlich dafür konnte innerhalb der Studiengruppe der Einschluss von Patienten in konkurrierende Studien und ein zunehmender Einsatz intensitätsreduzierter Konditionierungsprotokolle (RIC) ausfindig gemacht werden.

Andererseits zeigte sich, dass angesichts vielfältiger Gründe, wie etwa dem Einfluss der Immunsuppression, der ungeklärten Interaktion von Palifermin mit bspw. MTX oder eines möglicherweise suboptimalen Timings der Palifermingaben, die angenommene Reduktion der schweren Mukositis um 30 % nicht erreicht werden konnte. Stattdessen wurde nur eine Reduktion um 12 % bis 15 % beobachtet. Das nicht erreichte Rekrutierungsziel und die geringe Wirkstärke führen dazu, dass die Studie letztendlich statistisch nicht ausreichend gepowert war um den tatsächlichen Effekt sicher erfassen zu können. Entsprechend der Fallzahlkalkulation wäre für eine Wirkstärke von 15 % Reduktion der schweren Mukositis eine Rekrutierung von 210 auswertbaren Patienten (140 Palifermin vs. 70 Kontrolle) notwendig gewesen.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der eingesetzten Messung der Mukositis nach der WHO-Klassifikation, welche den Schweregrad anhand einer Kombination aus morphologischen Veränderungen (Erosionen, Ulzerationen) und funktionellen Störungen (Schlucken von fester Nahrung oder Flüssigkeit) beurteilt. Nach Gabe von Palifermin kommt es zu einer gewollten Dickenzunahme der Mundschleimhaut, welche vor der Ausbildung von Ulzerationen schützen soll. Gleichzeitig kann diese Schleimhauthypertrophie aber auch Funktionsstörungen wie etwa eine Behinderung des Schluckaktes bewirken. Daraus ergibt sich ein grundlegender Wandel im Erscheinungsbild der Mukositis. In der aktuellen Studie wurden 3 Patienten aufgrund der Unfähigkeit zur oralen Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit als Grad 4 Mukositis eingestuft, obwohl objektiv keine Ulzerationen bestanden. In dieser Situation führt die WHO-Klassifikation zu einer Fehlinterpretation mit Überschätzung des tatsächlichen Schweregrades der Mukositis (Blijlevens et al. 2013). Retrospektiv erscheint daher die Auswahl eines besser geeigneten Messinstrumentes zur Schweregraderfassung der Mukositis sinnvoll. Die

Festlegung auf die WHO-Klassifikation war während der Studienplanung deshalb erfolgt, weil sie bislang die mit Abstand weiteste Verbreitung gefunden hatte (Sonis et al. 2004, Stone et al. 2007).

In einer nachträglichen Korrekturberechnung, welche die 3 Fälle von hochgradigen Schluckstörungen ohne Bestehen von Ulzerationen nach Gabe von Palifermin nicht als Grad 4 Mukositis klassifiziert, ginge die Inzidenz einer Mukositis WHO Grad 4 im Paliferminarm auf 37,5 % zurück, während die Kontrollgruppe unverändert bei 60 % verbliebe ($p < 0,05$). Diese Nachberechnung hat aus methodischer Sicht jedoch allenfalls nur hypothesengenerierenden Charakter.

Ferner ist methodisch anzumerken, dass auf die Gabe eines Placebos verzichtet wurde und auch keine Verblindung von Probanden und Untersuchern erfolgte. Letzteres ist jedoch durch die binnen 48 Stunden einsetzende Proliferationswirkung von Palifermin auch kaum zu realisieren, da die typischen Schleimhautveränderungen rasch und für alle sichtbar zwischen Verum und Placebo unterscheiden (Vadhan-Raj et al. 2010).

Ein Blick auf die Patientencharakteristik zu Studienbeginn zeigt, dass trotz randomisierter Verteilung auf die Studienarme beide Gruppen dennoch nicht vollständig balanciert waren. So fällt im Paliferminarm ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer vorausgegangenen Strahlentherapie auf (vgl. Tab. 1). Ursächlich dafür ist unter anderem der höhere Anteil von Patienten mit einer akuten lymphatischen Leukämie im Interventionsarm, deren Vortherapie nach dem GMALL-Protokoll eine prophylaktische Schädelbestrahlung einschließt. Dies ist von daher problematisch, als dass eine vorausgegangene Bestrahlung einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Mukositis darstellt (Bolwell et al. 2002).

8 Schlussfolgerungen

Die Anwendung von Palifermin im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation ist sicher und zeigt eine große therapeutische Breite. Sie wird von der weit überwiegenden Mehrheit der Patienten gut vertragen. Die meisten Nebenwirkungen (AEs) sind mild bis moderat und betreffen vor allem die Haut und Schleimhaut. Nur in Einzelfällen finden sich schwere Nebenwirkungen die zu einem Aussetzen der Medikation mit Palifermin führen. Alle Veränderungen waren im Verlauf vollständig reversibel. Palifermin wirkt sich nicht nachteilig auf das Engraftment nach Stammzelltransplantation aus.

In der Auswertung des primären Endpunktes konnte eine Abnahme der Inzidenz der schweren oralen Mukositis WHO Grad 3 und 4 um 12,5 % nach Gabe von Palifermin festgestellt werden. Die Wirksamkeit blieb hinter den Erwartungen zurück und verfehlte auch das gesetzte Signifikanzniveau knapp. Leider war die Studie aufgrund schlechter Rekrutierung nicht ausreichend gut gepowert, um auch einen schwächeren Effekt sicher aufdecken zu können. Der positive Trend für die Wirksamkeit von Palifermin wird jedoch durch die konsensuelle Veränderung der sekundären Endpunkte unterstützt. Dies umfasst u.a. eine Abnahme der Mukositisdauer, eine verkürzte Notwendigkeit zur totalen parenteralen Ernährung und einen geringeren Bedarf für eine opiathaltige Schmerztherapie.

Palifermin induziert eine Hypertrophie der Mundschleimhaut einschließlich der Zunge und der Lippen mit Ausbildung einer weißlichen epithelialen Oberschicht. Dies schützt einerseits vor der Entstehung tiefer Ulzerationen, kann andererseits aber auch durch die Dickenzunahme der Schleimhaut zu markanten Funktionseinschränkungen führen. Damit wandelt sich der Charakter der Mukositis grundlegend. Herkömmliche Schweregradbeurteilungen wie die WHO-Klassifikation können diese Veränderungen nicht erfassen und führen dann zu Fehlinterpretationen mit häufiger Überbewertung. Für Folgestudien ist der Einsatz eines besser geeigneten Messverfahrens dringend geboten.

Palifermin reduziert die Inzidenz des Auftretens einer akuten GvHD \geq Grad 2 in den ersten 30 Tagen nach Transplantation gegenüber einer Kontrollgruppe. Aufgrund der Wirksamkeit einer GvHD-gerichteten Therapie oder Prophylaxe verschwindet dieser Unterschied zu einem späteren Zeitpunkt wieder.

Palifermin ist in der Lage, das Auftreten von schweren transplantationsassoziierten Nebenwirkungen (SAEs) zu reduzieren und die therapiebedingte Mortalität bis Tag +100 nach Transplantation signifikant zu senken. Insbesondere über einen verbesserten Schutz der intestinalen Schleimhautintegrität durch Palifermin wird das Risiko für bakterielle

Blutbahninfektionen durch Translokation endogener Keime vermindert. Damit sinkt auch das Auftreten von schweren Septikämien mit nachfolgender Organdysfunktion oder lebensbedrohlichem Organversagen.

Im Vergleich zu der sehr guten Wirksamkeit von Palifermin in der Mukositisprophylaxe nach myeloablativer Bestrahlung und autologer Stammzelltransplantation fällt die beobachtete Wirksamkeit im allogenen Setting deutlich geringer aus. In der Ursachensuche für diese Beobachtung richtet sich der Blick auf die Notwendigkeit für eine Immunsuppression nach der allogenen Transplantation. Vor allem für die gemeinsame Medikation von Palifermin und MTX muss von relevanten Interaktionen ausgegangen werden, für deren detaillierte Beschreibung bislang verlässliche prospektive Daten fehlen. Große Unsicherheit besteht insbesondere in der Frage des optimalen Dosierungszeitpunktes. Die Diskussion der Literatur offenbart ferner, dass unterschiedliche Konditionierungsprotokolle zwingend auch Anpassungen im Medikationsschema von Palifermin an das jeweilige Protokoll notwendig machen. Vergleichende Studien hierzu fehlen bislang ebenfalls.

Zusammenfassend ist mit Palifermin erstmalig eine Substanz verfügbar, welche die bisherige Therapie der oralen Mukositis nach allogener Stammzelltransplantation von der rein symptomatischen Linderung von Beschwerden hin zu einer kausalen Prophylaxe verändern kann. Die vorliegenden Ergebnisse ermutigen zu weiteren Studien zur wirksamen Prophylaxe der oralen Mukositis und zur Verbesserung der klinischen Verläufe für Patienten mit myeloablativer Konditionierung und allogener Stammzelltransplantation. Kommende Studien sollten ein besonderes Augenmerk auf die Dosierungsstärke und die passenden Dosierungszeitpunkte in Abhängigkeit vom jeweiligen Konditionierungsprotokoll richten.

9 Literatur und Quellenverzeichnis

- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, Logan RM, Nair RG, Stringer AM, Yazbeck R, Elad S, Lalla RV, Mucositis Study Group of Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O. 2013. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*, 21 (7):2075-2083.
- Angus DC, van der Poll T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369 (9):840-851.
- Apperley J, Masszi T. 2012. Graft-versus-host disease. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, Hrsg. *The EBMT Handbook*. Genoa: EBMT, 216-233.
- Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, Zilberstein B, Cecconello I. 2007. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*, 22 (4):464-471.
- Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, Petersen FB, Fisher LD, Clift RA, Thomas ED. 1988. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 6 (10):1562-1568.
- Beaven AW, Shea TC. 2006. Palifermin: a keratinocyte growth factor that reduces oral mucositis after stem cell transplant for haematological malignancies. *Expert Opin Pharmacother*, 7 (16):2287-2299.
- Beaven AW, Shea TC. 2007. Recombinant human keratinocyte growth factor palifermin reduces oral mucositis and improves patient outcomes after stem cell transplant. *Drugs Today (Barc)*, 43 (7):461-473.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. 2000. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*, 8 (1):33-39.
- Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. 2007. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 92 (4):533-541.
- Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor T, Goldman A, Braun T, Silver S, Ferrara JL. 2006. Phase 1/2 randomized, placebo-control trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood*, 108 (9):3216-3222.

- Blijlevens N, Sonis S. 2007. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol*, 18 (5):817-826.
- Blijlevens N, de Chateau M, Krivan G, Rabitsch W, Szomor A, Pytlik R, Lissmats A, Johnsen HE, de Witte T, Einsele H, Ruutu T, Niederwieser D, EBMT Cot. 2013. In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplant*, 48 (7):966-971.
- Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, Lomax R, Kohuth J, Mendiola S, Rybicki L, Pohlman B. 2002. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 30 (9):587-591.
- Borges L, Rex KL, Chen JN, Wei P, Kaufman S, Scully S, Pretorius JK, Farrell CL. 2006. A protective role for keratinocyte growth factor in a murine model of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66 (1):254-262.
- Bruinsma M, van Soest PL, Leenen PJ, Lowenberg B, Cornelissen JJ, Braakman E. 2009. Keratinocyte growth factor improves allogeneic bone marrow engraftment through a CD4+Foxp3+ regulatory T cell-dependent mechanism. *J Immunol*, 182 (12):7364-7369.
- Cai Y, Wang W, Liang H, Sun L, Teitelbaum DH, Yang H. 2013. Keratinocyte growth factor pretreatment prevents radiation-induced intestinal damage in a mouse model. *Scand J Gastroenterol*, 48 (4):419-426.
- Chaveli-Lopez B, Bagan-Sebastian JV. 2016. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*, 8 (2):e201-209.
- CONSORT. 2010. Consolidated Standards of Reporting Trials. The CONSORT Statement. <http://consort-statement.org/>.
- Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, Szeto KC, Hoffmeister L, Harrison MJ, Ho V, Alyea E, Lee SJ, Soiffer R, Sonis S, Antin JH. 2005. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*, 11 (5):383-388.
- Dodd M. 2004. The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy. *Oncol Nurs Forum*, 31 (4 Suppl):5-11.
- Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Lowenberg B,

- Bloomfield CD. 2017. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129 (4):424-447.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. 2003. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*, 98 (7):1531-1539.
- EMA. 2010. Kepivance Produktinformation. <http://www.ema.europa.eu/docs>.
- Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, Sobecks R, Sweetenham J, Bolwell B. 2006. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Haematol*, 135 (3):374-381.
- Farrell CL, Rex KL, Chen JN, Bready JV, DiPalma CR, Kaufman SA, Rattan A, Scully S, Lacey DL. 2002. The effects of keratinocyte growth factor in preclinical models of mucositis. *Cell Prolif*, 35 Suppl 1:78-85.
- Farrell CL, Bready JV, Rex KL, Chen JN, DiPalma CR, Whitcomb KL, Yin S, Hill DC, Wiemann B, Starnes CO, Havill AM, Lu ZN, Aukerman SL, Pierce GF, Thomason A, Potten CS, Ulich TR, Lacey DL. 1998. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res*, 58 (5):933-939.
- FDA. 2004. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application number BLA 125103/0 . Kepivance (Palifermin). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/.
- Fernandez-Estivariz C, Gu LH, Gu L, Jonas CR, Wallace TM, Pascal RR, Devaney KL, Farrell CL, Jones DP, Podolsky DK, Ziegler TR. 2003. Trefoil peptide expression and goblet cell number in rat intestine: effects of KGF and fasting-refeeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284 (2):R564-573.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. 2009. Graft-versus-host disease. *Lancet*, 373 (9674):1550-1561.
- Fillicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. 2003. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant*, 31 (1):1-10.
- Finch PW, Rubin JS. 2004. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor 7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair. *Adv Cancer Res*, 91:69-136.

- Finch PW, Mark Cross LJ, McAuley DF, Farrell CL. 2013. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models. *J Cell Mol Med*, 17 (9):1065-1087.
- Finch PW, Rubin JS, Miki T, Ron D, Aaronson SA. 1989. Human KGF is FGF-related with properties of a paracrine effector of epithelial cell growth. *Science*, 245 (4919):752-755.
- Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. 2003. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol*, 30 (6 Suppl 18):76-83.
- Gibson RJ, Keefe DM, Clarke JM, Regester GO, Thompson FM, Golland GJ, Edwards BG, Cummins AG. 2002. The effect of keratinocyte growth factor on tumour growth and small intestinal mucositis after chemotherapy in the rat with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 50 (1):53-58.
- Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, Fietkau R, Freund M, Ganser A, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Schwartz S, Serve H, Thiel E, Bruggemann M, Hoelzer D, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic L. 2012. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*, 120 (9):1868-1876.
- Goldberg JD, Zheng J, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, Heller G, van den Brink MR, Perales MA. 2013. Palifermin is efficacious in recipients of TBI-based but not chemotherapy-based allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant*, 48 (1):99-104.
- Granados E, de La Camara R, Madero L, Diaz MA, Martin-Regueira P, Steegmann JL, Arranz R, Figuera A, Fernandez-Ranada JM. 2000. Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation. *Haematologica*, 85 (10):1060-1067.
- Gratwohl A, Carreras E. 2012. Principles of conditioning. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, Hrsg. *The EBMT Handbook*. 6th Edition Aufl. Genoa: EBMT, 122-137.
- Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D. 2011. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 29 (20):2815-2820.
- Hill GR, Ferrara JL. 2000. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 95 (9):2754-2759.

- Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. 1997. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood*, 90 (8):3204-3213.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, Ringden O, Rozman C, Speck B, et al. 1990. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*, 75 (3):555-562.
- Horsley P, Bauer JD, Mazkowiack R, Gardner R, Bashford J. 2007. Palifermin improves severe mucositis, swallowing problems, nutrition impact symptoms, and length of stay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*, 15 (1):105-109.
- Iwakiri D, Podolsky DK. 2001. Keratinocyte growth factor promotes goblet cell differentiation through regulation of goblet cell silencer inhibitor. *Gastroenterology*, 120 (6):1372-1380.
- Jagasia MH, Abonour R, Long GD, Bolwell BJ, Laport GG, Shore TB, Durrant S, Szer J, Chen MG, Lizambri R, Waller EK. 2012. Palifermin for the reduction of acute GVHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*, 47 (10):1350-1355.
- Johansson JE, Hasseus B, Johansson P, Eklof C, Ohman D, Stockelberg D. 2009. Gut protection by palifermin during autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 43 (10):807-811.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE, Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in C, the International Society for Oral O. 2007. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109 (5):820-831.
- Kobbe G, Bruns I, Schroeder T, Czibere A, Warnecke J, Hieronimus N, Safaian N, Kondakci M, Saure C, Germing U, Haas R, Fenk R. 2010. A 3-day short course of palifermin before HDT reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Ann Oncol*, 21 (9):1898-1904.
- Krenger W, Hill GR, Ferrara JL. 1997. Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease. *Transplantation*, 64 (4):553-558.
- Krijanovski OI, Hill GR, Cooke KR, Teshima T, Crawford JM, Brinson YS, Ferrara JL. 1999. Keratinocyte growth factor separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease. *Blood*, 94 (2):825-831.

- Kröger N, Zander AR. 2008. Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven. 2. Auflage Aufl. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. 2008. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*, 52 (1):61-77, viii.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S, Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in C, International Society of Oral O. 2014. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120 (10):1453-1461.
- Langner S, Staber P, Schub N, Gramatzki M, Grothe W, Behre G, Rabitsch W, Urban C, Linkesch W, Neumeister P. 2008. Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 42 (4):275-279.
- Lark RL, McNeil SA, VanderHyde K, Noorani Z, Uberti J, Chenoweth C. 2001. Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 33 (3):338-343.
- Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. 2014. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *Int J Oral Sci*, 6 (1):27-30.
- Lerman MA, Treister NS. 2010. Generalized white appearance of the oral mucosa. Hyperkeratosis secondary to palifermin. *J Am Dent Assoc*, 141 (7):867-869.
- Levine JE, Blazar BR, DeFor T, Ferrara JL, Weisdorf DJ. 2008. Long-term follow-up of a phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant*, 14 (9):1017-1021.
- Lockhart PB, Sonis ST. 1981. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol*, 7 (12):1019-1025.
- McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. 1993. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum*, 20 (10):1493-1502.
- McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O. 2013.

- Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21 (11):3165-3177.
- Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, Pelley RJ, Modiano MR, Rowinsky EK, Rothenberg ML, Redding SW, Serdar CM, Yao B, Heard R, Rosen LS. 2003. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol*, 21 (8):1452-1458.
- Min D, Taylor PA, Panoskaltsis-Mortari A, Chung B, Danilenko DM, Farrell C, Lacey DL, Blazar BR, Weinberg KI. 2002. Protection from thymic epithelial cell injury by keratinocyte growth factor: a new approach to improve thymic and peripheral T-cell reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood*, 99 (12):4592-4600.
- Morris J, Rudebeck M, Neudorf S, Moore T, Duerst R, Shah AJ, Graham M, Aquino V, Morris C, Olsson B. 2016. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Palifermin in Children and Adolescents with Acute Leukemias Undergoing Myeloablative Therapy and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22 (7):1247-1256.
- Muller LP, Muller-Tidow C. 2015. The indications for allogeneic stem cell transplantation in myeloid malignancies. *Dtsch Arztebl Int*, 112 (15):262-270.
- Nasilowska-Adamska B, Szydło R, Rzepecki P, Czyż A, Tomaszewska A, Markiewicz M, Torosian T, Bieniaszewska M, Hellman A, Jedrzejczak WW, Holowiecki J, Komarnicki M, Warzocha K, Marianska B. 2011. Palifermin does not influence the incidence and severity of GvHD nor long-term survival of patients with hematological diseases undergoing HSCT. *Ann Transplant*, 16 (4):47-54.
- Nasilowska-Adamska B, Rzepecki P, Manko J, Czyż A, Markiewicz M, Federowicz I, Tomaszewska A, Piatkowska-Jakubas B, Wrzesien-Kus A, Bieniaszewska M, Duda D, Szydło R, Halaburda K, Szczepinski A, Lange A, Hellman A, Robak T, Skotnicki A, Jedrzejczak WW, Walewski J, Holowiecki J, Komarnicki M, Dmoszynska A, Warzocha K, Marianska B. 2007. The influence of palifermin (Kepivance) on oral mucositis and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*, 40 (10):983-988.
- NCI. 2006. US Department of Health and Human Services - National Institutes of Health - National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0. : <http://ctep.cancer.gov>.
- Nguyen DT, Shayani S, Palmer J, Dagis A, Forman SJ, Epstein J, Spielberger R. 2015. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation: a single-institution retrospective evaluation. *Support Care Cancer*, 23 (11):3141-3147.
- Panjwani M. 2013. Efficacy of palifermin in the hematopoietic stem cell transplant setting. *J Adv Pract Oncol*, 4 (2):89-100.
- Panoskaltis-Mortari A, Lacey DL, Vallera DA, Blazar BR. 1998. Keratinocyte growth factor administered before conditioning ameliorates graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation in mice. *Blood*, 92 (10):3960-3967.
- Panoskaltis-Mortari A, Taylor PA, Rubin JS, Uren A, Welniak LA, Murphy WJ, Farrell CL, Lacey DL, Blazar BR. 2000. Keratinocyte growth factor facilitates alloengraftment and ameliorates graft-versus-host disease in mice by a mechanism independent of repair of conditioning-induced tissue injury. *Blood*, 96 (13):4350-4356.
- Peterson DE, Cariello A. 2004. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol*, 31 (3 Suppl 8):35-44.
- Peterson DE, Srivastava R, Lalla RV. 2015. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*, 21 (2):133-141.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, Group EGW. 2011. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 22 Suppl 6:vi78-84.
- Potten CS, O'Shea JA, Farrell CL, Rex K, Booth C. 2001. The effects of repeated doses of keratinocyte growth factor on cell proliferation in the cellular hierarchy of the crypts of the murine small intestine. *Cell Growth Differ*, 12 (5):265-275.
- Potten CS, Booth D, Cragg NJ, O'Shea JA, Tudor GL, Booth C. 2002. Cell kinetic studies in the murine ventral tongue epithelium: the effects of repeated exposure to keratinocyte growth factor. *Cell Prolif*, 35 Suppl 1:22-31.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1995. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*, 15 (6):825-828.
- Quinn B, Potting CM, Stone R, Blijlevens NM, Flidner M, Margulies A, Sharp L. 2008. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer*, 44 (1):61-72.
- Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, Gerber E, Gomez JG, Pettersson BG, Soga Y, Spijkervet FK, Tissing WJ, Epstein JB, Elad S, Lalla RV, Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral O. 2013. Systematic review of cytokines and

- growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21 (1):343-355.
- Radtke ML, Kolesar JM. 2005. Palifermin (Kepivance) for the treatment of oral mucositis in patients with hematologic malignancies requiring hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract*, 11 (3):121-125.
- Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, Duerst R, Abboud CN, Constone L, Andrews J, Etter MA, Spear L, Powley E, Packman CH, Rowe JM, Schwertschlag U, Bedrosian C, Liesveld JL. 1999. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol*, 17 (8):2446-2453.
- Revest JM, Suniara RK, Kerr K, Owen JJ, Dickson C. 2001. Development of the thymus requires signaling through the fibroblast growth factor receptor R2-IIIb. *J Immunol*, 167 (4):1954-1961.
- Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. 2004. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*, 22 (7):1268-1275.
- Rodriguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-Garcia M, Pachon-Ibanez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez JL. 2012. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41 (2):225-238.
- Rossi S, Blazar BR, Farrell CL, Danilenko DM, Lacey DL, Weinberg KI, Krenger W, Hollander GA. 2002. Keratinocyte growth factor preserves normal thymopoiesis and thymic microenvironment during experimental graft-versus-host disease. *Blood*, 100 (2):682-691.
- Rossi SW, Jeker LT, Ueno T, Kuse S, Keller MP, Zuklys S, Gudkov AV, Takahama Y, Krenger W, Blazar BR, Hollander GA. 2007. Keratinocyte growth factor (KGF) enhances postnatal T-cell development via enhancements in proliferation and function of thymic epithelial cells. *Blood*, 109 (9):3803-3811.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST, Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in C, International Society for Oral O. 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 100 (9 Suppl):2026-2046.

- Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA. 1989. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86 (3):802-806.
- Rubin JS, Bottaro DP, Chedid M, Miki T, Ron D, Cheon G, Taylor WG, Fortney E, Sakata H, Finch PW, et al. 1995. Keratinocyte growth factor. *Cell Biol Int*, 19 (5):399-411.
- Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. 1998. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*, 82 (11):2275-2281.
- Saber W, Zhang MJ, Steinert P, Chen M, Horowitz MM. 2016. The Impact of Palifermin Use on Hematopoietic Cell Transplant Outcomes in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*, 22 (8):1460-1466.
- Salvador PT. 2005. Factors influencing the incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Can Oncol Nurs J*, 15 (1):29-34.
- Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, Zuhlsdorf M, Muller-Tidow C, Berdel WE. 2008. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol*, 19 (9):1644-1649.
- Schmidt V, Klink A, Treschl A, von Lilienfeld-Toal M, Hochhaus A, Sayer HG. 2014. Febrile neutropenia and bacterial septicemia after TBI-based allogeneic stem cell transplantation – protective effect of Palifermin for prophylaxis of mucositis? . *Oncol Res Treat*, 37 (suppl 5):163-164.
- Seggewiss R, Lore K, Guenaga FJ, Pittaluga S, Mattapallil J, Chow CK, Koup RA, Camphausen K, Nason MC, Meier-Schellersheim M, Donahue RE, Blazar BR, Dunbar CE, Douek DC. 2007. Keratinocyte growth factor augments immune reconstitution after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in rhesus macaques. *Blood*, 110 (1):441-449.
- Socie G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, Remberger M, Deeg HJ, Ruutu T, Michallet M, Sullivan KM, Chevret S. 2001. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood*, 98 (13):3569-3574.
- Sonis ST. 2004. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*, 4 (4):277-284.
- Sonis ST. 2007. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*, 5 (9 Suppl 4):3-11.

- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Jr., Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. 1999. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*, 85 (10):2103-2113.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB, Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in C, International Society for Oral O. 2004. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 100 (9 Suppl):1995-2025.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. 2001. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 19 (8):2201-2205.
- Sorrer ML, Giralt S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storer B, Storb R. 2007. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*, 110 (13):4606-4613.
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. 2004. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, 351 (25):2590-2598.
- Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, Ligges S, Sauer T, Tschanter P, Thoennissen GB, Berning B, Kolb HJ, Reichle A, Holler E, Schwerdtfeger R, Arnold R, Scheid C, Muller-Tidow C, Woermann BJ, Hiddemann W, Berdel WE, Buchner T. 2014. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol*, 32 (4):288-296.
- Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC, Lu J, Isitt J, Cesano A, Spielberger R. 2006. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol*, 24 (33):5186-5193.

- Stone R, Potting CM, Clare S, Uhlenhopp M, Davies M, Mank A, Quinn B, Research Subgroup of European Group for B, Marrow Transplantation Nurses G. 2007. Management of oral mucositis at European transplantation centres. *Eur J Oncol Nurs*, 11 Suppl 1:S3-9.
- Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V, et al. 1986. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*, 314 (12):729-735.
- Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, Fefer A, Fisher L, Weiden PL, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Banaji M, Hansen J, et al. 1989. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Engl J Med*, 320 (13):828-834.
- Tsirigotis P, Triantafyllou K, Girkas K, Giannopoulou V, Ioannidou E, Chondropoulos S, Kalli T, Papaxoinis G, Pappa V, Papageorgiou E, Economopoulos T, Ladas SD, Dervenoulas J. 2008. Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. *Bone Marrow Transplant*, 42 (5):337-343.
- Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, Berger DP, van den Brink MR. 2013. Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. *J Cell Mol Med*, 17 (11):1371-1384.
- Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, Zhou X, Johnson MM, Araujo D, Ludwig JA, O'Roark S, Gillenwater AM, Bueso-Ramos C, El-Naggar AK, Benjamin RS. 2010. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 153 (6):358-367.
- van der Velden WJ, Herbers AH, Blijlevens NM. 2009. Palifermin in allogeneic HSCT: many questions remain. *Bone Marrow Transplant*, 43 (1):85-86.
- Vancee A, Lutgens LC, Oving EB, Deutz NE, Gijbels MJ, Schouten HC, Bos GM. 2005. Keratinocyte growth factor ameliorates acute graft-versus-host disease in a novel nonmyeloablative haploidentical transplantation model. *Bone Marrow Transplant*, 36 (10):907-915.
- Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. 2007. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*, 15 (5):491-496.

- Verhagen MP, Wondergem MJ, Visser O. 2009. Palifermin dose should be adjusted to different therapy regimens. *Bone Marrow Transplant*, 43 (8):665.
- Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. 2000. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*, 110 (2):292-299.
- Werner S. 1998. Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9 (2):153-165.
- WHO. 1979. Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publications, Geneva, Switzerland, 15-22.
- Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. 1993. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*, 72 (5):1612-1617.
- Zia-Amirhosseini P, Salfi M, Leese P, Yates W, Danilenko DM, Ring B, Cesano A, Sullivan JT. 2006. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety assessment of palifermin (rHuKGF) in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 79 (6):558-569.

10 Anhang

10.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem langjährigen medizinischen Lehrer und dem verantwortlichen Leiter der klinischen Prüfung Herrn PD Dr. med. habil. Herbert G. Sayer. Ihm verdanke ich die Möglichkeit, dass ich von Beginn an als ärztliches Mitglied der Prüfgruppe in dieser Studie mitarbeiten und die am Universitätsklinikum Jena rekrutierten Patienten unmittelbar betreuen durfte. Besonders dankbar bin ich für die großzügige Überlassung der Studienergebnisse nach Studienende zur Publikation und zur Erstellung dieser Dissertation. Ein hohes Mass an gelassener Freiheit zusammen mit konstruktiver Kritik hat wesentlich zu ihrem Gelingen beigetragen.

Die Durchführung einer solchen Studie ist nur mit einem funktionierenden Team möglich. Stellvertretend für alle Kollegen, welche am Universitätsklinikum Jena an der Studiendurchführung beteiligt waren, möchte ich mich ausdrücklich bei unserer Studienschwester Frau Gitta Bienert für die tägliche, tatkräftige Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank geht auch an Herrn PD Dr. med. Sebastian Scholl für die Übernahme der Betreuung und hilfreiche Hinweise für die Gestaltung dieser Arbeit. Danke auch an Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus, der mich unabhängig von meiner Promotion zum Dr. phil. auch zur Anfertigung einer medizinischen Promotion motiviert hat.

Stellvertretend für die von ihnen geleiteten Kliniken danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietger Niederwieser (Universitätsklinikum Leipzig), Herrn Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen (Westdeutsches Tumorzentrum, Universität Duisburg-Essen), Herrn Prof. Dr. med. Christian Junghanss (Universitätsklinikum Rostock), Prof. Dr. med. Lutz Uharek (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow) und Prof. Dr. med. William H. Krüger (Universitätsklinikum Greifswald) für die Beteiligung an dieser Studie und das aktive Einbringen von Patienten. Ebenso gilt ein herzlicher Dank Herrn Dr. Andreas Engelen und Herrn Dr. Axel Hinke (WiSP) für das Datenmanagement und die Anfertigung des biostatistischen Berichts.

Einen lieben Dank möchte ich auch an meine Frau Christine Voigt-Schmidt für ihr Verständnis und ihre Unterstützung richten. Ganz besonders bedanke ich mich für die Unterstützung meiner Eltern Manfred und Marie Schmidt, die mir die Bedeutung einer guten Ausbildung immer klar vor Augen gelegt haben. Mein Vater verstarb im August 2016 an den Folgen einer akuten Leukämie – Ihm widme ich diese Dissertation!

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristik und Zusammensetzung der Studienarme	27
Tabelle 2: Konditionierung, Transplantation und GvHD Prophylaxe	28
Tabelle 3: Sicherheit von Palifermin	34
Tabelle 4: Nebenwirkungen (AEs) mit $\geq 5\%$ häufigerem Auftreten im Paliferminarm	35
Tabelle 5: gemeldete Severe Adverse Events (SAE) nach Studienarm	36

10.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der Mukositis	14
Abbildung 2: Übersicht Studiendesign	23
Abbildung 3: CONSORT Flussdiagramm zum Studienablauf	29
Abbildung 4: Inzidenz orale Mukositis nach WHO Schweregrad	30
Abbildung 5: sekundäre Studienendpunkte	31
Abbildung 6: Graft-versus-Host Reaktion (GvHD)	32
Abbildung 7: Verlauf hämatopoetisches Engraftment	35

10.4 Lebenslauf

10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbständig angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilung und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Das Studienprotokoll wurde von Herrn PD Dr. med. habil. Herbert G. Sayer ursprünglich in Kooperation mit der Firma *AMGEN GmbH (München, Deutschland)* erstellt. Im Dezember 2008 übernahm *Swedish Orphan Biovitrum (Sobi, Stockholm)* alle Rechte an Kepivance®. Die Aufgabe eines Sponsors und das Studienmonitoring oblagen der *Gesellschaft für medizinische Innovation / Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO, Berlin)*. Datamanagement und biostatistische Analyse erfolgten durch die *Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH (WiSP, Dr. A. Engelen und Dr. A. Hinke)*

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den _____

Volker Schmidt